

明 細 書

発明の名称：新規スピロ化合物

技術分野

[0001] 本発明は、甲状腺ホルモン放出ホルモン（Thyrotropin-releasing hormone、以下「TRH」ともいう。）分解酵素の一つであるTRH-degrading Ectoenzyme（以下、「TRH-DE」ともいう。また、pyroglutamyl aminopeptidase II としても知られ、「PAP-11」又は「PP-11」ともいう。）阻害作用を有し、中枢TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防及び／又は治療に有用である、新規スピロ化合物に関する。

背景技術

[0002] TRHは、視床下部ホルモンとして単離されたpGlu-His-Pro-NH₂という3つのアミノ酸残基で構成されるペプチドである。TRHは、合成／分泌／分解の各段階で量的制御を受けながら、標的細胞の細胞膜に存在するTRH受容体に結合することで作用を発現する。末梢組織においては主に、下垂体前葉ホルモンである甲状腺刺激ホルモン（thyroid-stimulating-hormone、以下「TSH」という）及びプロラクチンの合成と分泌を促進し、呼吸量／エネルギー産生量の増大や、乳腺の発達に寄与する。一方、TRHは中枢組織での役割も有し、神経系において神経伝達物質の産生を調節することで中枢賦活因子として働く等、様々な生理活性を示すことが知られる。そのため、TRHの量的制御は、TRHが関与する各種疾患及び／又はそれに伴う症状を改善させる方法として注目されてきた。

[0003] TRH分解酵素であるTRH-DEは、TRHのピログルタミル-ヒスチジル・ペプチド結合を加水分解する亜鉛-メタロプロテアーゼであり、触媒部位を含む大きな細胞外ドメイン、細胞膜貫通部位、及び、小さな細胞内ドメインから構成される膜結合酵素である。TRH-DEは脳内に高発現しており、そのため神経細胞シナプス間隙のTRHの分解において大きな役割を

果たす。一方、TRHの分解に関わる酵素はTRH-DEの他にもpyroglutamyl-peptidase I (EC 3.4.19.3、以下「PP I」ともいう)、prolyl oligopeptidase (EC 3.4.21.26、以下「POP」ともいう) などがある。PP I 及びPOPは各種末梢組織にも発現しており（非特許文献1及び2）、TRH以外にも複数の基質をターゲットとするが、TRH-DEはTRHの分解を選択的に制御し得る（非特許文献3）。ラット脳のホモジネートを用いたTRH分解活性評価において、PP I 特異的阻害物質はTRH分解抑制作用を有さないが、TRH-DE特異的阻害物質はTRH分解抑制作用を有することが示されている（非特許文献4）。

[0004] これまで、TRH-DE阻害活性を有する化合物としては、例えば、TRH-DEのRNAと部分的に又は完全に一致する配列を有する核酸（特許文献1）や、TRH類似ペプチド誘導体（特許文献2及び3）等が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2007/113784号

特許文献2：国際公開第01/60843号

特許文献3：国際公開第2006/038206号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：ヨーロピアン ジャーナル オブ バイオケミストリー (Eur. J. Biochem.), 1999; 265: p. 415-422

非特許文献2：ペプタイズ (Peptides), 2003; 24: p. 1367-1372

非特許文献3：ニューロファーマコロジー (Neuropharmacology), 2007; 52: p. 1472-1481

非特許文献4：バイオリジカル アンド ファーマシューティカル ブルテン (Biol. Pharm. Bull.) 2004; 27(8): p. 1197-1201

発明の概要

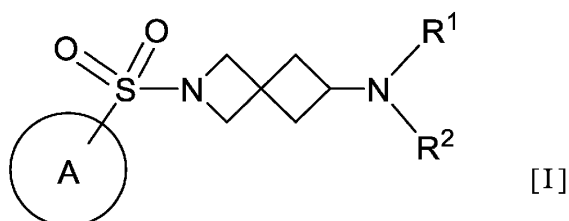
[0007] これまで、本発明の化合物の如きスピロ化合物がＴＲＨ－ＤＥ阻害作用を有することは報告されていなかった。

本発明は、ＴＲＨ－ＤＥ阻害作用を有する新規スピロ化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。本発明の化合物は、中枢ＴＲＨ濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防及び／又は治療に有用である。

[0008] 具体的には、本発明は以下のとおり、

下式〔Ⅰ〕：

〔化１〕



〔式中、

環Ａは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

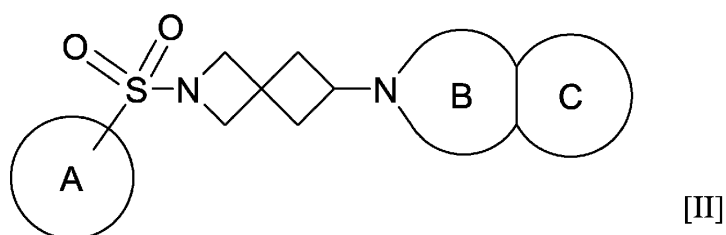
Ｒ^１及びＲ^２は、それぞれ置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基、又は置換されていてもよいアルキルチオ基を表すか、あるいはＲ^１とＲ^２は一体となって環を形成する基を表す]

で示される化合物（以下、単に化合物〔Ⅰ〕とも言う）又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

[0009] また、本発明において、前記式〔Ⅰ〕の化合物は、好ましくは、以下に示す式〔ⅠⅠ〕、式〔ⅠⅠⅠ〕又は式〔ⅠⅤ〕で示される化合物である。

[0010] すなわち、本発明はまた、下式〔ⅠⅠ〕：

[化2]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

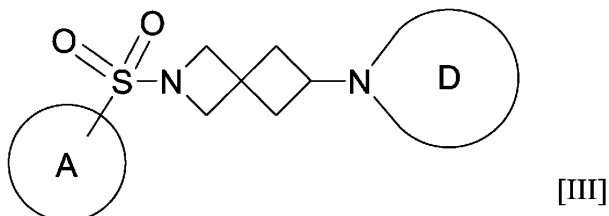
環Bは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Cは、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表す。]

で示される化合物（以下、単に化合物〔ⅠⅠ〕とも言う）又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

[0011] また、本発明は、下式〔ⅠⅠⅠ〕：

[化3]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ

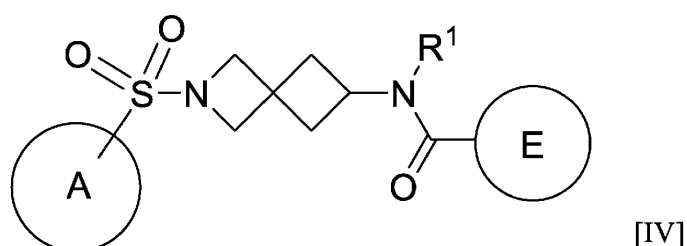
アリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Dは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表す。]

で示される化合物（以下、単に化合物[ⅠⅠⅠ]とも言う）又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

[0012] また、本発明は、下式[ⅠⅤ]：

[化4]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルキルチオ基を表し、

環Eは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表す。]

で示される化合物（以下、単に化合物[ⅠⅤ]とも言う）又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

[0013] また、本発明は、前記式[Ⅰ]、[ⅠⅠ]、[ⅠⅠⅠ]若しくは[ⅠⅤ]

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩の有効量を患者に投与する

ことからなる、TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防及び／又は治療方法に関する。また、本発明は、前記化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕若しくは〔ⅠⅤ〕又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含む医薬組成物ならびにその製造のための化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕の使用に関する。また、本発明は、中枢TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防及び／又は治療において使用するための、前記化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕若しくは〔ⅠⅤ〕又はその薬理的に許容し得る塩、又はそれらを有効成分として含む医薬組成物に関する。また、本発明は、前記化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕若しくは〔ⅠⅤ〕又はその薬理的に許容し得る塩の製造方法に関する。

- [0014] 本発明の化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕若しくは〔ⅠⅤ〕又はその薬理的に許容し得る塩は、TRH-DEに対する優れた阻害活性を有することから、脊髄小脳変性症、疼痛、睡眠障害又はその他の精神・神経系疾患の如き中枢TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防及び／又は治療、或いはこれら疾患の予後改善に有用である。

発明を実施するための形態

- [0015] 本明細書における各基の定義は、特に明記しない限り、自由に組み合わせることができる。

本発明において、アルキルとは、炭素数1～6 ($C_{1\sim6}$)の直鎖または分岐鎖状の飽和炭化水素基をいう。とりわけ炭素数1～4 ($C_{1\sim4}$)の基が好ましい。具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*i*-アミル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどが挙げられる。とりわけ、メチル、エチル、*n*-プロピルが好ましい。

- [0016] シクロアルキルとは、炭素数3～8 ($C_{3\sim8}$)の単環式飽和炭化水素基及びアダマンチルをいう。また、シクロアルキルは、環を構成する2個の炭素原子がアルキレン基で架橋されてビシクロ環を形成しているものも含む。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル

、シクロヘプチル、アダマンチルなどが挙げられる。とりわけ、炭素数3～7 ($C_{3\sim7}$) の単環式基が好ましい。

- [0017] アルコキシとは、前記のアルキルが酸素と結合した1価基をいい、炭素数1～6 ($C_{1\sim6}$) の直鎖または分岐鎖状のアルキル- O -が挙げられ、炭素数1～4 ($C_{1\sim4}$) のアルキル- O -が好ましい。具体的には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシなどが挙げられる。
- [0018] シクロアルコキシとは、前記のシクロアルキルが酸素と結合した1価基をいい、炭素数3～8 ($C_{3\sim8}$) の単環式飽和炭化水素基及びアダマンチル- O -が挙げられ、炭素数3～7 ($C_{3\sim7}$) の単環式基- O -が好ましい。具体的には、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシなどが挙げられる。
- [0019] アルキレンとは、炭素数1～6 ($C_{1\sim6}$) の直鎖状または分岐鎖状の飽和炭化水素2価基をいい、炭素数1～4 ($C_{1\sim4}$) の基が好ましい。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどが挙げられる。アルキレンの両端は同一炭素上に置換していてもよく、隣接する2つの炭素上に置換していてもよく、また、隣接しない2つの炭素上に置換していてもよい。
- [0020] ハロゲンまたはハロとは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素等をいう。フッ素、塩素及び臭素が好ましく、とりわけフッ素が好ましい。
- [0021] ハロアルキルとは、1～3個のハロゲン原子で置換された上記アルキルを意味し、ジフルオロメチルやトリフルオロメチルなどが好ましい。
- [0022] アルコキシアルキルとは、1～2個のアルコキシで置換された上記アルキルを意味し、メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピルなどが好ましい。
- [0023] アルカノイルとは、前記のアルキルがカルボニルと結合した1価基をいい、炭素数1～6 ($C_{1\sim6}$) の直鎖または分岐鎖状のアルキル- CO -が挙げられる。具体的には、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ブタノイル、ペ

ンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルなどが挙げられる。

- [0024] アルケニルとは、前記アルキルの任意の位置に1以上の二重結合を有する炭化水素基をいう。とりわけ炭素数2～4 ($C_{2\sim4}$)の基が好ましい。具体的には、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル等が挙げられ、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル等が好ましい。
- [0025] シクロアルケニルとは、シクロアルキルの任意の位置に1以上の二重結合を有する単環式炭化水素基をいう。また、シクロアルケニルは、環を構成する2個の炭素原子がアルキレン基で架橋されてビシクロ環を形成しているものも含む。とりわけ、炭素数3～7 ($C_{3\sim7}$)の単環式基が好ましい。具体的には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル等が挙げられる。
- [0026] アルキニルとは、アルキルの任意の位置に1以上の三重結合を有する炭化水素基をいう。とりわけ炭素数2～4 ($C_{2\sim4}$)の基が好ましい。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられ、エチニル、プロピニル、ブチニル等が好ましい。
- [0027] アリールとは、6～10員の芳香族炭化水素環式基をいい、単環又は二環式のアリールが好ましい。具体的には、フェニル、ナフチルが挙げられ、とりわけフェニルが好ましい。
- [0028] 部分的に水素化されたアリールとは、上記のアリールが部分的に水素化されたものをいい、具体的には、ジヒドロフェニル、シクロヘキセニル、インダニル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。
- [0029] 従って、部分的に水素化されていてもよいアリールには、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、シクロヘキセニルなどが含まれる。
- [0030] ヘテロアリールとは、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の芳香族性複素環式基をいい、単環

又は二環式のヘテロアリアルが好ましい。より好ましくは、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む5～10員単環式のヘテロアリアルである。具体的には、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、イミダゾピリジル、ベンゾピラニルなどが挙げられる。

具体的なヘテロアリアルのうち、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニルなどが好ましく、とりわけ、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルなどが好ましい。

他にも、具体的なヘテロアリアルのうち、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニルなども好ましい。

[0031] 部分的に水素化されたヘテロアリアルとは、上記のヘテロアリアルが部分的に水素化されたものをいう。具体的には、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリダジニルなどが挙げられる。

[0032] 従って、部分的に水素化されていてもよいヘテロアリアルには、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、

ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリル、イソキノリル、イミダゾピリジル、ベンゾピラニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリダジニルなどが挙げられ、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリダジニルなどが含まれる。

[0033] 例えば、前記一般式 [I]、[II]、[III] 又は [IV] 中、環 A で表される置換されていてもよいヘテロアリアル基におけるヘテロアリアルとしては、チエニル、ピラゾリル、ピリジルなどが好ましく、とりわけチエニルとピリジルが好ましい。また、前記一般式 [II] 中、環 C で表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリアル基における部分的に水素化されていてもよいヘテロアリアルとしては、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリダジニルなどが好ましい。また、他の態様として、前記一般式 [IV] 中、環 E で表される置換されていてもよいヘテロアリアル基におけるヘテロアリアルとしては、ピリジル、アザインドリル、イミダゾピリジル、ベンゾイミダゾリルなどが好ましい。

[0034] 脂肪族複素環とは、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む 4 ～ 9 員の単環又は二環式の脂肪族複素環式基をいう。二環式の脂肪族複素環式基としては、一つの脂肪族複素環にシクロアルキル又は脂肪族複素環が縮合またはスピロ原子を介して結合したものを含む。具体的には、アゼチジニル、オキセタニル、オキソラニル、アゾリジニル、チオラニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、オキサニル、アジナニル、ジオキサニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、チアニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、オキサゼ

パニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルなどが挙げられる。また、これらの環とシクロアルキル又は脂肪族複素環が縮合又はスピロ原子を介して結合したのも挙げられる。好ましくは、アゼチジニル、オキセタニル、オキサニル、アゾリジニル、チオラニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、オキサニル、アジナニル、ジオキサニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、チアニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルなどから選ばれる同一又は異なる二つの脂肪族複素環が縮合又はスピロ原子を介して結合したものが挙げられる。

また、他の好ましい例としては、少なくとも1の窒素原子を含み、さらに酸素、窒素及び硫黄からなる群より選ばれる1の異項原子を含んでいてもよい、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環式基が挙げられる。具体的には、アゼチジニル、アゾリジニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアゼパニルなどが挙げられる。アゾリジニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアゼパニルなどが好ましく、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアゼパニルなどが好ましい。また、これらの環とシクロアルキル又は脂肪族複素環が縮合又はスピロ原子を介して結合したのも挙げられる。特に好ましくは、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアゼパニルなどから選ばれる同一又は異なる二つの脂肪族複素環が縮合又はスピロ原子を介して結合したものが挙げられる。

環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環としては、上記脂肪族複素環に1つの二重結合を含む環式基が挙げられる。例えば、アジナニル

、ジアジナニル、アゼパニルなどの環を構成する炭素結合の1つが二重結合である基などである。

例えば、前記一般式〔ⅠⅠ〕中、環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分としては、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、チアゼパニルなどが好ましい。また、前記一般式〔ⅠⅠ〕中、環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分としては、アゾリジニル、オキサジナニルなどが好ましい。さらに、前記一般式〔ⅠⅠ〕中、環Cで表される基の置換基において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分としては、アゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニルなどが好ましい。例えば、前記一般式〔ⅠⅠⅠ〕中、環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分としては、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルなどが好ましい。

[0035] 本発明の一つの態様として、前記一般式〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕中、環Aで表される置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の各々の置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基、アリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～3の基の場合が挙げられ、その他の態様として前記一般式〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕及び〔ⅠⅤ〕中、環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各

々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基である場合が挙げられる。

[0036] R^1 及び R^2 としては、独立して、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基、又は置換されていてもよいアルキルチオ基であるか、あるいは R^1 と R^2 が一体となって環を形成する基等が挙げられる。前記一般式〔I V〕中、 R^1 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基などが好ましく、アルキル基などがより好ましく、プロピル基などが特に好ましい。

[0037] R^1 と R^2 が一体となって環を形成する基とは、 R^1 と R^2 及びこれらが結合する窒素原子が一体となって環構造を形成していればどのような基でもよく、単環の基に限らず複数の環が結合した基も含まれる。 R^1 と R^2 が一体となって環を形成する基は、置換基を有していてもよい。そのような環として、例えば、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよく環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基などが挙げられる。前記、複数の環が結合した基が有する環構造としては縮合環、架橋環又はスピロ環等が挙げられる。

[0038] 前記一般式〔I〕中、 R^1 及び R^2 で表される置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアルキルチオ基、又は R^1 と R^2

が一体となって環を形成する基中の置換基の各々は、いかなる置換基も選択し得る。

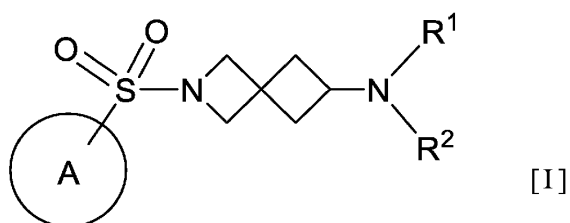
ある態様において、 R^1 及び R^2 で表される置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルコキシ基、又は置換されていてもよいアルキルチオ基の置換基の各々は、置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよいシクロアルケニル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいヘテロアリール基；置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基；ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいシクロアルコキシ基；置換されていてもよいアミノ基；置換されていてもよいアルキルチオ基；置換されていてもよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～8の基であり得る。

ある態様において、 R^1 及び R^2 で表される置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、又は R^1 と R^2 が一体となって環を形成する基の置換基の各々は、置換されていてもよいアルキル基；置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基；置換されていてもよいシクロアルケニル基；置換されていてもよいアルキニル基；置換されていてもよいアリール基；置換されていてもよいヘテロアリール基；置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基；ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；置換されていてもよいアルコキシ基；置換されていてもよいシクロアルコキシ基；置換されていてもよいアミノ基；置換されていてもよいアルキルチオ基；置換されていてもよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～8の基であり得る。

[0039] (1) 本発明は、1つの実施態様として、

下式 [I] :

[化5]



[式中、

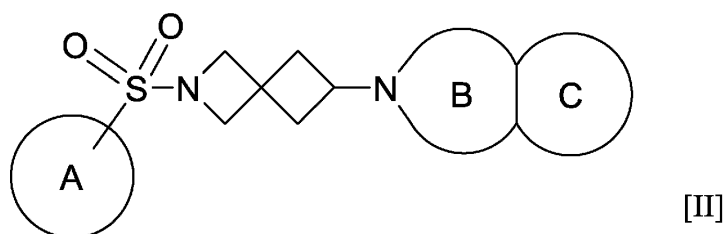
環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

R¹及びR²は、それぞれ置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基、又は置換されていてもよいアルキルチオ基を表すか、あるいはR¹とR²は一体となって環を形成する基を表す]

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0040] (2) また、その他の態様として、前記式 [I] の化合物が、下式 [II] :

[化6]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Bは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Cは、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表す。]

で示される化合物である、前記態様(1)に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0041] (3) また、その他の態様として、前記式 [I I] で示される基において、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Aで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基；環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基；環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基；環Cで表される置換されていてもよいシクロアルキル基；及び環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基；の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～8の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環B又は環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、6～10員の単環又は二環式のアリールであり、

環B又は環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様(2)に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0042] (4) さらにまたその他の態様として、前記式[11]で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様(2)又は(3)に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0043] (5) また、その他の態様として、前記式 [I I] で示される基において

、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいて

もよい脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Bで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい単環式シクロアルキル基又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される、置換されていてもよいフェニル基；置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基；置換されていてもよい単環式シクロアルキル基；又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基；の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルキル基；アルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン

原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、4～7 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、4～9 員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様（2）から（4）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0044] （6）また、その他の態様として、前記式 [I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロア

リール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Bで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい単環式シクロアルキル基又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される、置換されていてもよいフェニル基；置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基；置換されていてもよい単環式シクロアルキル基；又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基；の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアル

キル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼチジニル、オキセタニル、オキソラニル、アゾリジニル、チオラニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、オキサニル、アジナニル、ジオキサニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、チアニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼチジニル、オキセタニル、オキソラニル、アゾリジニル、チオラニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、オキサニル、アジナニル、ジオキサニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、チアニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニル、又

は二つの該脂肪族複素環が縮合またはスピロ原子を介して結合した環である、
前記態様（２）から（５）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0045] （７）また、その他の態様として、前記式〔ⅠⅠ〕で示される基において、

環Ａが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Ａで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる１～２の基であり、

環Ａで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、チエニル又はピリジルであり、

環Ｂで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる１～２の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる１～２の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる１～４の基であり、

環Ｂで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Ｂで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい単環式シクロアルキル基又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい単環式シクロアルキル基又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル又はオキサジナニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル又はオキサゼパニル、又は二つの該脂肪族複素環が縮合またはスピロ原子を介して結合した環である、前記態様（2）から（5）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0046] （8）一つの好ましい態様としては、前記式〔I〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基である、前記態様（2）から（7）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0047] （9）また、その他の態様としては、前記式〔I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいて

もよい7員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；オキソ基；アルキル基；アルコキシアルキル基；アルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、フェニル基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリアル基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリアル基又は置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリアル基又は置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基の各々がハロゲン原子；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；シクロアルキル基またはアリアル基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリアル基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；シクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリアルオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Cで表される基の置換基の各々の各々において、選ばれる基中のアリアル基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、6員の単環式の脂肪族複素環である、
前記態様（8）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0048] （10）また、その他の態様としては、前記式〔I〕で示される基において、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、チエニル又はピリジルであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Bで表される基の置換基におけるアリール基のアリール部分が、フェニルであり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、オキサジナニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が

、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル又はオキサゼパニルである、前記態様（8）又は（9）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0049] （11）他にも、一つの好ましい態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基である、前記態様（2）から（7）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0050] （12）また、その他の態様としては、前記式〔I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；アルキル基；及びハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、7員の単

環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の置換基の各々が、ハロゲン原子；アルキル基；ハロアルキル基；アルキレン基；ハロゲン原子及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5員の単環式の脂肪族複素環である、

前記態様（11）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0051] （13）また、その他の態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼパニル、オキサゼパニル又はジアゼパニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル又はトリアゾリルであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪

族複素環部分が、アゾリジニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルである、

前記態様（11）又は（12）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0052] （14）また、その他の一つの好ましい態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基である、

前記態様（2）から（7）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0053] （15）また、その他の態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；アルキル基；及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、6員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員

の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる基であり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールである、
前記態様（14）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0054] （16）また、その他の態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アジナニル、オキサジナニル又はジアジナニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジルである、
前記態様（14）又は（15）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0055] （17）また、その他の好ましい態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基である、
前記態様（2）から（7）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0056] （18）また、その他の態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Aが置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；及びアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、6員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子；アルキル基；ハロアルキル基；及びハロゲン原子及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリールである、
前記態様（17）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0057] （19）また、その他の態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、ジアジナニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘ

テロアリール部分が、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル又はトリアゾリルである、

前記態様（１７）又は（１８）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0058] （２０）また、その他の好ましい態様として、前記式〔ⅠⅠ〕で示される基において、

環Ｂが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい５員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Ｃが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい６員の単環式ヘテロアリール基である、

前記態様（２）から（７）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[0059] （２１）また、その他の態様として、前記式〔ⅠⅠ〕で示される基において、

環Ａが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Ａで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる１～２の基であり、

環Ｂが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい５員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Ｂで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい５員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、水酸基；オキソ基；アルキル基；及びアルキレン基からなる群より独立して選ばれる１～３の基であり、

環Ｂで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい５員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる１から３の異項原子を含む、５員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子；アルキル基；ハロアルキル基；及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる基であり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールである、
前記態様（20）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0060] （22）また、その他の態様として、前記式〔11〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル又はジアゾリジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジルである、前記態様（20）又は（21）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0061] （23）また、その他の好ましい態様として、前記式〔11〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基である、
前記態様（2）から（7）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0062] （24）また、その他の態様として、前記式〔11〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；及びアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、アルキル基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリールである、前記態様（23）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0063] （25）また、その他の態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、チアゾリルである、
前記態様（23）又は（24）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0064] (26) また、その他の好ましい態様として、前記式 [11] で示される基において、

環 A が、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である、
前記態様 (2) から (25) のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0065] (27) また、その他の好ましい態様として、前記式 [11] で示される基において、

環 A が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環 A で表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基であり、

環 A で表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 B が、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 7 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 7 員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 7 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び

硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、7 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環 B で表される基の置換基におけるアリール基のアリール部分が、フェニルであり、

環 C が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 C で表される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 4 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 4 の基であり、

環 C で表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 C で表される置換されていてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 か

ら3の異項原子を含む、6員の単環式脂肪族複素環であり、

環Cで表される基の置換基の各々におけるアリール基のアリール部分が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々における脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、前記態様(2)に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0066] (28) また、その他の好ましい態様として、前記式[11]で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選

ばれる 1～4 の基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 7 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、7 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環 B で表される基の置換基におけるアリール基のアリール部分が、フェニルであり、

環 C が、置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基であり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、6 員の単環式脂肪族複素環であり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中におけるアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様(2)に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0067] (29) また、その他の好ましい態様として、前記式[11]で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選

ばれる 1～4 の基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、6 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環 B で表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環 C が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基であり、

環 C で表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基であり、

環 C で表される置換されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 C で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環 C で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されてい

てもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、4 ～ 9 員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、
前記態様（2）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0068] （30）また、その他の好ましい態様として、前記式 [11] で示される基において、

環 A が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環 A で表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基であり、

環 A で表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 B が、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 4 の基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び

硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、6 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環 B で表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環 C が、置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基であり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 4 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 4 の基であり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 C で表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環 C で表される基の置換基において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、4 ～ 9 員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様（2）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0069] (31) また、その他の好ましい態様として、前記式 [11] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Bで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員

の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中におけるアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様（2）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0070] （32）また、その他の好ましい態様として、前記式〔I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環

式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてよいフェニル基又は置換されていてよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bが、置換されていてよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてよいアルカノイル基；及びアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Bで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cが、置換されていてよい5員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてよい5員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてよいシクロアルコキ

シ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、

前記態様（2）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0071] （33）また、その他の好ましい態様として、

（3R）-4-〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-3-メチル-8-（トリフルオロメチル）-2,3-ジヒドロピリド〔3,4-f〕〔1,4〕オキサゼピン-5-オン；

（3R）-4-〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-3-メチル-7-（トリフルオロメチル）-2,3-ジヒドロピリド〔3,2-f〕〔1,4〕オキサゼピン-

5-オン；

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-(トリフルオロメトキシ)-2

3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン；

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン；

(6R)-2-(1-フルオロシクロプロピル)-5-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-7,8-ジヒドロ-6H-チアゾロ[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(7R)-2-[(1S*,5R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリミド[5,4-f]オキサゼピン-5-オン；

(6R)-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2,6-ジメチル-5,6-ジヒドロチアゾロ[5,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オン；

(6R)-2-(1,1-ジフルオロエチル)-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5,6-ジヒドロチアゾロ[5,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オン；

(6R)-2-シクロプロピル-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5,6-ジヒドロチアゾロ[5,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オン；

(6 R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 7 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロチアゾロ [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 - オン ;

(6 R) - 2 - シクロプロピル - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;

(6 R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;

(6 R) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オン ;

(3 R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3, 8 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(3 R) - 8 - シクロプロピル - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(3 R) - 8 - シクロプロピル - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(7 R) - 6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザス

ピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル] - 2, 7-ジメチル-7, 8-ジヒドロ
ピリミド [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ;

(7R) - 2-シクロプロピル-6- [2- (2-フルオロフェニル) スル
ホニル-2-アザスピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル] - 7-メチル-
7, 8-ジヒドロピリミド [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オ
ン ;

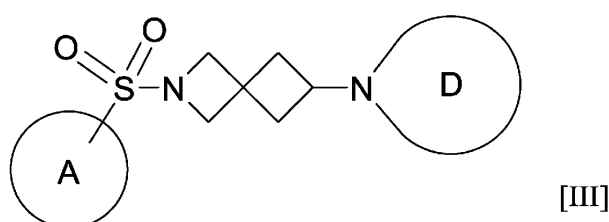
(3R) - 4- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザス
ピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル] - 3-メチル-8- (トリフルオロメ
チル) - 2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-
5-オン ; 及び

(3R) - 4- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザス
ピロ [3, 3] ヘプタン-6-イル] - 3-メチル-8- (トリフルオロメ
チル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゼ
ピン-5-オン

からなる群より選ばれる化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる
。

[0072] (34) また、その他の態様として、前記式 [I] の化合物が、下式 [I
I] :

[化7]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ
アリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Dは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい
脂肪族複素環基を表す]

で示される化合物である、前記態様（１）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0073] （３５）また、その他の態様として、前記式〔ⅠⅠⅠ〕で示される基において、

環Ａで表される、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の各々の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、１～２のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、１～２のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる１～３の基であり、

環Ａで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、６～１０員の単環または二環式アリールであり、

環Ａで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる１から４の異項原子を含む５～１０員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Ａで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる１から３の異項原子を含む、５～１０員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環Ｄで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アルキルチオ基；アミノ基；アルコキシカルボニル基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；ハロゲン原子；水酸基；及びシアノ基からなる群より独立して選ばれる１～８の基であり、

環Ｄで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいて

もよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、5 ～ 7 員の単環式の脂肪族複素環である、

前記態様（34）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0074] （36）また、その他の態様として、前記式 [111] で示される基において、

環 A が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環 A で表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基であり、

環 A で表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 D で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アルキルチオ基；アミノ基；アルコキシカルボニル基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；ハロゲン原子；水酸基；及びシアノ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 8 の基であり、

環 D で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよいアルキル基の置換基が、オキソ基、ハロアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいシクロアルキル基；アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基；オキソ基で置換されていてもよい複素環基；ハロゲン原子

；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる 1～5 の基であり、

環 D で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、5～7 員の単環式の脂肪族複素環である、

前記（34）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0075] （37）また、その他の態様として、前記式 [I I I] で示される基において、

環 A が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環 A で表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基であり、

環 A で表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

環 D で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アルキルチオ基；アミノ基；アルコキシカルボニル基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；ハロゲン原子；水酸基；及びシアノ基からなる群より独立して選ばれる 1～8 の基であり

、

環Dで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていても良いアルキル基の置換基が、オキソ基、ハロアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいシクロアルキル基；アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基；オキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；ハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる1～5の基であり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルである、
前記態様（34）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0076] （38）また、一つの態様として、前記式 [I I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基及びアルキルスルホニル基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Dで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよいアルキル基の置換基が、オキソ基；ハロゲン原子で置換されていてもよいシクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子及

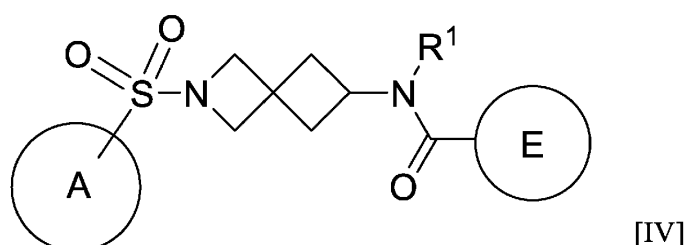
びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる基であり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル又はジアゼパニルである、

前記態様（34）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0077] （39）また、その他の態様として、前記式〔I〕の化合物が、下式〔IV〕：

[化8]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルキルチオ基を表し、

環Eは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表す]

で示される化合物である、前記態様（1）に記載の化合物又はその薬理的に

許容し得る塩が挙げられる。

[0078] (40) また、その他の態様として、前記式 [IV] で示される基において、

環Aで表される、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の各々の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Aで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

R¹が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基又は置換されていてもよいアルキニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基及び置換されていてもよいアルキニル基の置換基が、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいシクロアルキル基及び置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基が、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Eで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Eで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子；ハロアルキル基；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アリールオキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる1から3の基である、

前記態様（39）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0079] （41）また、その他の態様として、前記式〔IV〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基およびアリール基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロア

リール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

R¹が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基又は置換されていてもよいアルキニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基及び置換されていてもよいアルキニル基の置換基が、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいシクロアルキル基及び置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基が、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基であり、

環 E が、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環 E で表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6 ～ 10 員の単環または二環式アリールであり、

環 E で表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 ～ 10 員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環 E で表される置換されていてもよいアリール基及び置換されていてもよいヘテロアリール基の置換基が、アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子；ハロアルキル基；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アリールオキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の基である、

前記（39）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0080] （42）また、その他の態様として、前記式 [IV] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

R¹が、アルキル基であり、

環Eが、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、フェニル又はナフチルであり、

環Eで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジル、アザインドリル、イミダゾピリジル又はベンゾイミダゾリルであり、

環E中、置換されていてもよいアリール基及び置換されていてもよいヘテロアリール基の置換基が、アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子；ハロアルキル基；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アリールオキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる基である、

前記（39）に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0081] （43）また、その他の態様として、前記式〔IV〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいチエニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいチエニル基の置換基の各々が、アリール基、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

R¹が、プロピル基であり、

環Eが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環Eで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジル、アザインドリル、イミダゾピリジル又はベンゾイミダゾリルであり、

環E中、置換されていてもよいフェニル基及び置換されていてもよいヘテロアリールの置換基が、アルキル基、ジアルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる基である、

前記(39)に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が挙げられる。

[0082] (44) また、その他の好ましい態様として、前記態様(1)から(43)のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物が挙げられる。

[0083] (45) その他の態様として、中枢TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、或いはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、前記態様(44)に記載の医薬組成物が挙げられる。

[0084] (46) また、その他の態様として、TRH-DE阻害剤である、前記態様(44)に記載の医薬組成物が挙げられる。

[0085] (47) また、その他の態様として、脊髄小脳変性症、慢性疼痛、睡眠障害あるいはその他の精神・神経系疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療剤である、前記態様(45)又は(46)に記載の医薬組成物が挙げられる。

- [0086] (48) また、その他の態様として、慢性疼痛が、神経障害性疼痛又は侵害受容性疼痛である、前記態様(47)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0087] (49) また、その他の態様として、神経障害性疼痛が、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛、化学療法による末梢神経障害に伴う疼痛、三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、脳卒中後疼痛、脊髄損傷疼痛、神経痛又は神経損傷に伴う疼痛である、前記態様(48)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0088] (50) また、その他の態様として、侵害受容性疼痛が、関節リウマチに伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛、術後疼痛又は筋筋膜痛である、前記態様(48)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0089] (51) また、その他の態様として、睡眠障害が、過眠症、概日リズム障害、睡眠呼吸障害又はその他の睡眠障害である、前記態様(47)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0090] (52) また、その他態様として、過眠症が、ナルコレプシー、特発性過眠症又は反復性過眠症である、前記態様(51)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0091] (53) また、その他の態様として、概日リズム障害が、交代勤務による睡眠障害、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒症候群又は不規則型睡眠覚醒パターンである、前記態様(51)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0092] (54) また、その他の態様として、睡眠呼吸障害が、睡眠時無呼吸症候群である、前記態様(51)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0093] (55) また、その他の態様として、その他の睡眠障害が、時差症候群、非同期症候群、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、神経疾患や精神疾患に合併した不眠に関連した過眠又はREM睡眠行動障害である、前記態様(51)に記載の医薬組成物が挙げられる。
- [0094] (56) また、その他の態様として、その他の精神・神経系疾患及び／又はそれに伴う症状が、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン

病、アルツハイマー病、慢性疲労症候群、血管性認知症、双極性感情障害、うつ病、脊髄損傷、脳梗塞、頭部外傷、環延性意識障害、言語障害、易疲労感、神経損傷に起因する機能障害又は外科的手術に起因する機能障害である、前記態様（４７）に記載の医薬組成物が挙げられる。

[0095] （５７）また、その他の好ましい態様として、治療上有効な量の、前記態様（１）から（４３）のいずれかに記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することからなる、中枢ＴＲＨ濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の治療方法が挙げられる。

[0096] （５８）また、その他の態様として、中枢ＴＲＨ濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状が、脊髄小脳変性症、疼痛、睡眠障害又はその他の精神・神経変性疾患及び／又はそれに伴う症状である、前記態様（５７）に記載の治療方法が挙げられる。

[0097] 本発明の化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体（すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体）として存在し得るが、本発明はこれらの内のいずれか１個の立体異性体及びその混合物をいずれも包含するものである。

[0098] 本発明の化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕又は〔ⅠⅤ〕は、同位元素（例えば、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³²P、³⁵S、¹²⁵I等）等で標識された化合物および重水素変換体を包含する。

[0099] 本発明の化合物〔Ⅰ〕、〔ⅠⅠ〕、〔ⅠⅠⅠ〕若しくは〔ⅠⅤ〕又はその薬理的に許容し得る塩は、ＴＲＨ－ＤＥ阻害活性を有することから、中枢ＴＲＨ濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、或いはこれら疾患の予後改善に有用である。このような疾患としては、例えば、脊髄小脳変性症、慢性疼痛、睡眠障害、その他の神経系疾患及び／又はそれに伴う症状等があげられ、とりわけ、慢性疼痛や睡眠障害などが好ましい。

脊髄小脳変性症としては、例えば、遺伝性の脊髄小脳変性症と孤発性（非

遺伝性)の脊髄小脳変性症が挙げられる。

遺伝性の脊髄小脳変性症としては、例えば常染色体劣性遺伝性の疾患及び／又はそれに伴う症状や常染色体優性遺伝の疾患及び／又はそれに伴う症状等が挙げられる。

常染色体劣性遺伝性の疾患及び／又はそれに伴う症状としては、例えば、フリードライヒ失調症、ビタミンE単独欠乏性失調症、アプラタキシン欠損症、セナタキシン欠損症、シャルルヴォア－サグエ型痙性失調症などが挙げられ、常染色体優性遺伝性の疾患及び／又はそれに伴う症状としては、例えば、脊髄小脳失調症1型(SCA1)、脊髄小脳失調症2型(SCA2)、脊髄小脳失調症3型(SCA3)、脊髄小脳失調症6型(SCA6)、脊髄小脳失調症31型(SCA31)、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症などが挙げられる。

孤発性(非遺伝性)の脊髄小脳変性症としては、例えば、純粋小脳失調型脊髄小脳変性症や多系統障害型脊髄小脳変性症などが挙げられる。

純粋小脳失調型脊髄小脳変性症としては、例えば、皮質性小脳萎縮症などが挙げられる。

多系統障害型脊髄小脳変性症としては、例えば、多系統萎縮症などが挙げられる。

多系統萎縮症としては、例えば、オリブ橋小脳萎縮症、線条体黒質変性症、シャイ・ドレーガー症候群などが挙げられる。

慢性疼痛としては、例えば、神経障害性疼痛、侵害受容性疼痛又は混合疼痛などが挙げられる。神経障害性疼痛としては、例えば、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛、化学療法による末梢神経障害に伴う疼痛、三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、脳卒中後疼痛、脊髄損傷疼痛、神経痛、又は神経損傷に伴う疼痛などが挙げられる。侵害受容性疼痛としては、例えば、関節リウマチに伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛、術後疼痛又は筋筋膜痛などが挙げられる。混合疼痛としては、癌性疼痛、線維筋痛症候群、慢性腰痛又は幻肢痛などが挙げられる。

睡眠障害としては、例えば、過眠症、概日リズム障害、睡眠呼吸障害、その他の睡眠障害に関連した過眠などが挙げられる。過眠症としては、例えば、ナルコレプシー、特発性過眠症又は反復性過眠症などが挙げられる。概日リズム障害としては、例えば、交代勤務による睡眠障害、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒症候群又は不規則型睡眠覚醒パターンなどが挙げられる。睡眠呼吸障害としては、例えば、睡眠時無呼吸症候群などが挙げられる。その他の睡眠障害としては、例えば、時差症候群、非同期症候群、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、神経疾患や精神疾患に合併した不眠に関連した過眠又はREM睡眠行動障害などが挙げられる。

その他の神経系疾患及び／又はそれに伴う症状としては、例えば、以下のものが挙げられる。

- 遺伝性運動失調症（先天性小脳運動失調症やマシャド・ジョセフ病など）、
- 、
- 脊髄性筋萎縮及び関連症候群（脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、頸椎症性筋萎縮症など）、
- 錐体外路障害及び異常運動（パーキンソン病、パーキンソン症候群など）、
- 、
- 神経系のその他の変性疾患（アルツハイマー病、進行性白質脳症など）、
- 挿間性及び発作性障害（癇癇、片頭痛、群発頭痛症候群など）、
- 脳性麻痺及びその他のマヒ性症候群（脳性麻痺、片麻痺、対麻痺及び四肢麻痺など）、
- 慢性疲労症候群、
- 症状性を含む器質性精神障害（アルツハイマー病、血管性認知症、せん妄など）、
- 精神作用物質使用による精神及び行動の障害（アルコール使用による精神行動障害、薬剤使用による精神行動障害など）、
- 統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害、
- 気分障害（双極性感情障害、うつ病、持続性気分障害など）、

摂食障害（神経性無食欲症、神経性大食症など）、
神経症性障害、ストレス関連障害及び身体表現性障害（恐怖症性不安障害、強迫性障害、身体表現性障害など）
心理的発達の障害（自閉症スペクトラム障害など）
小児期及び青年期に通常発症する行動及び情緒の障害（多動性障害、チック障害など）、
肥満症、
副腎白質ジストロフィー、
脊髄損傷、
脳梗塞、
頭部外傷、
遅延性意識障害、
認識、知覚、情緒状態及び行動に関する症状及び徴候（神経過敏、情緒不安及び激越、無気力及び感情鈍麻など）
言語障害、
易疲労感、
神経損傷に起因する機能障害、
外科的手術に起因する機能障害など。

[0100] 本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 若しくは [IV] 又はその薬理的に許容し得る塩は、上記の通り、TRH-DE に対する優れた阻害活性を有するものである。TRH-DE に対する阻害活性は、後記実験例「2. TRH-DE 阻害試験」のアッセイ方法に従って確認することができる。また、本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 若しくは [IV] 又はその薬理的に許容し得る塩は、神経障害性疼痛モデルである Chronic constriction injury (CCI) モデルラット (Pain 1988; 33:87-107. に記載の方法に準じて作製) の機械刺激痛覚過敏 (ランダルセリット法) や自発運動量を指標とした中枢神経賦活作用試験 (日本特許第 4817281 号に記載の方法に準じて SCAN

E T装置を用いて評価)においても薬効が認められた。

[0101] 本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 又は [IV] は、遊離の形で、また薬理的に許容し得る塩の形で医薬用途に供することができる。薬理的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等があげられる。

[0102] 本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 若しくは [IV] 又はその薬理的に許容し得る塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物或いは水和物等をいずれも含むものである。

[0103] 本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 若しくは [IV] 又はその薬理的に許容し得る塩は、単独で、或いはこれと薬理的に許容し得る担体とを含有する医薬組成物として、経口的にも非経口的にも投与することができる。薬理的に許容し得る担体としては、当分野で慣用の担体でよく、例えば希釈剤、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等）、崩壊剤（バレイショデンプン）および湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）等が挙げられる。

このような医薬組成物の剤形は、特に限定されるものではなく、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤、坐剤等の慣用の医薬製剤があげられる。

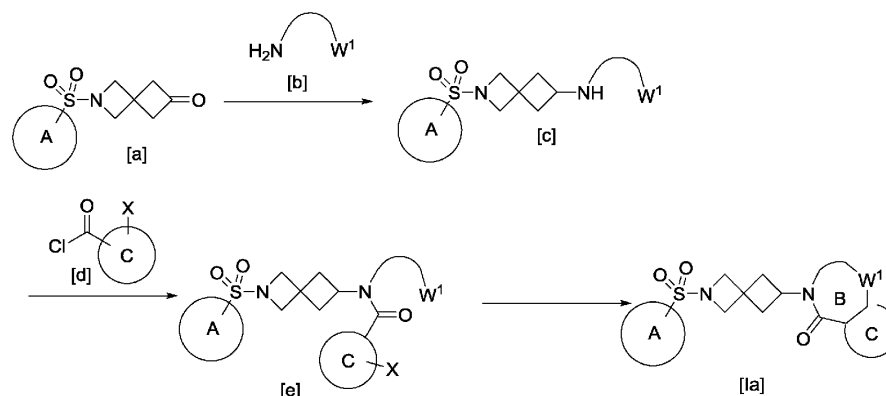
[0104] 本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 若しくは [IV] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態等によって異なるが、非経口投与の場合、通常、1日当たり0.001mg/kg～100mg/kg、好ましくは0.03mg/kg～30mg/kgである。経口投与の場合、通常、1日当たり0.001mg/kg～100mg/kg

g / k g、好ましくは0.03 mg / k g ~ 30 mg / k gである。

[0105] 本発明の化合物又はその薬理的に許容し得る塩は、例えば、以下のようにして製造することができる。

合成法 A 1

[化9]



[式中、W¹は、水酸基又は保護基で保護されていてもよいアミノ基を表し、

Xは、ハロゲン原子などの脱離基を表し、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Bは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Cは、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表す。]

[0106] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I a] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

まず、一般式 [a] で示される化合物を、一般式 [b] で示される化合物との還元的アミノ化反応に付し、一般式 [c] で示される化合物を得る。この一般式 [c] で示される化合物と一般式 [d] で示される化合物とのアミ

ド化により得られた一般式 [e] で示される化合物の分子内 S_nA_r 反応により、目的物 [I a] を製造することができる。

化合物 [a] と、化合物 [b] 又はその塩との還元的アミノ化反応は、常法に従い、適当な溶媒中、例えば還元剤と酸または $Lewis$ 酸の存在下に実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、塩化メチレンの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、メタノールの如きアルコール類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、又はこれらの混合物などが挙げられる。還元剤としては、例えば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素及びパラジウム触媒（例えば、活性炭に担持されたパラジウム触媒など）などが挙げられる。酸としては、例えば、酢酸などが挙げられる。 $Lewis$ 酸としては、塩化チタン (IV)、チタン酸テトライソプロピルなどが挙げられる。化合物 [b] の使用量は、化合物 [a] に対して 1～10 当量、好ましくは 1～5 当量とすることができる。還元剤の使用量は、化合物 [a] に対して 1～10 当量、好ましくは 1～3 当量とすることができる。酸または $Lewis$ 酸の使用量は、化合物 [a] に対して 1～10 当量、好ましくは 1～3 当量とすることができる。本反応は、 $-10^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ 、好ましくは $10^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ で実施することができる。

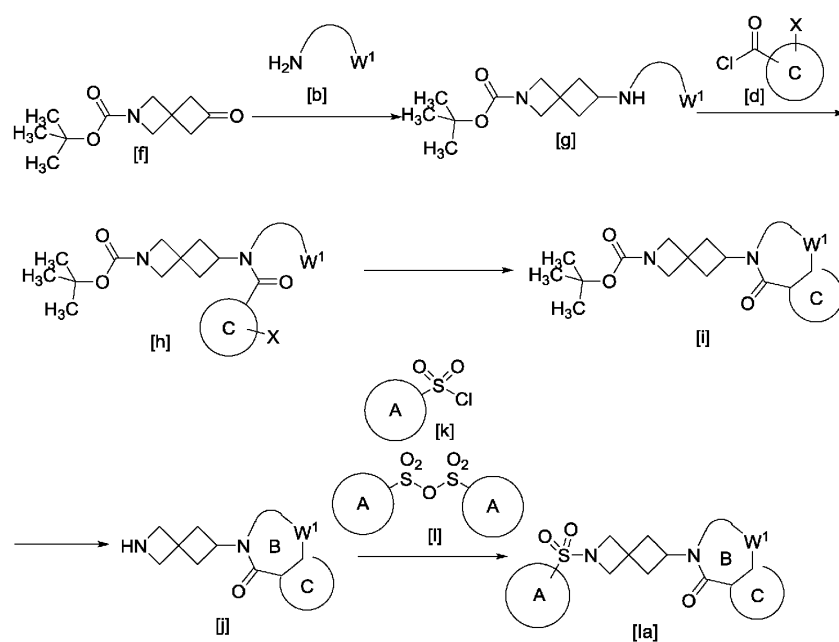
[0107] 化合物 [c] と化合物 [d] の反応は、定法に従い、適当な溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミドの如きアミド類、アセトニトリル、又はこれらの混合物があげられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン等があげられる。化合物 [c] の使用量は化合物 [d] に対して、1.0～10.0 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。本反応は、 $-78^{\circ}C \sim$ 室温、好ましくは $0^{\circ}C \sim$ 室温で実施することができる。

化合物 [e] の分子内 S_nA_r 反応には、常法に従い、適当な溶媒中、塩

基の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、N，N－ジメチルホルムアミドの如きアミド類、アセトニトリル、水、又はこれらの混合物があげられる。塩基としては、水素化ナトリウムの如き水素化アルカリ金属類、t e r t－ブトキシナトリウムの如きアルカリ金属アルコキシド、ジイソプロピルエチルアミンの如き有機アミン類、水酸化ナトリウム等があげられる。塩基の使用量は、化合物[e]に対して1.0～10.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。本反応は、－78℃～室温、好ましくは0℃～室温で実施することができる。なお、前記、化合物[c]と化合物[d]との反応において、生じた化合物[e]の分子内S n A r反応を同一反応系内で引き続き行い、化合物[1 a]を得ることもできる。また、前記、化合物[c]と化合物[d]との反応において、過剰量の化合物[d]を用いてW¹で表される水酸基又は保護基で保護されていてもよいアミノ基にも反応させた後、加水分解を行うことによって化合物[e]を得ることもできる。

[0108] 合成法A 2

[化10]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

[0109] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I a] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [f] を用いて前記合成法 A 1 と同様の方法で化合物 [i] を得た後、脱保護することにより化合物 [j] を得る。化合物 [j] 又はその塩と、スルホン酸無水物またはスルホニルクロリドとの反応により目的物 [I a] を製造することができる。

化合物 [f] と化合物 [b] 又はその塩との還元的アミノ化反応は、合成法 A 1 における化合物 [a] と化合物 [b] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [g] と化合物 [d] の反応は、合成法 A 1 における化合物 [c] と化合物 [d] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [h] から化合物 [i] への反応は、合成法 A 1 における化合物 [e] から化合物 [I a] への反応と同様にして実施することができる。

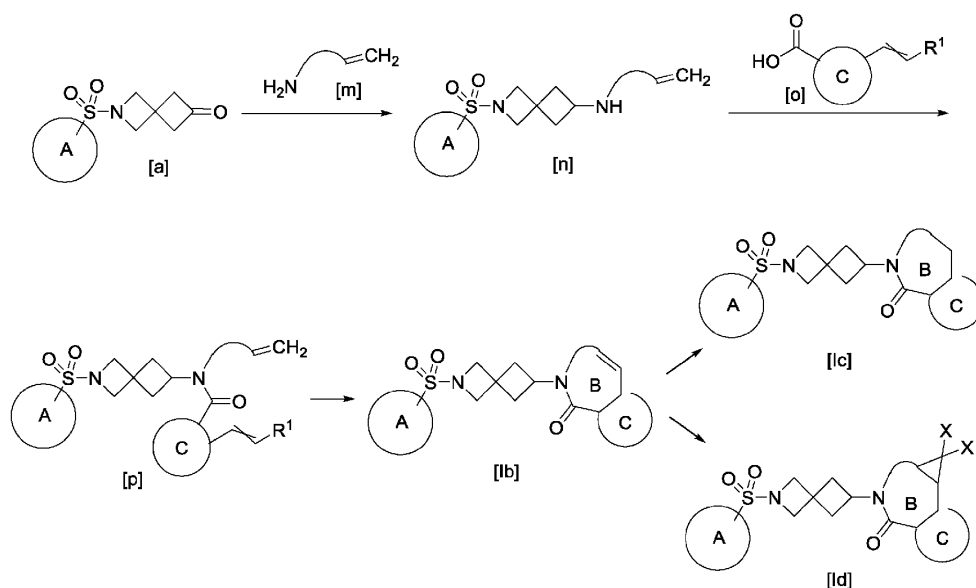
化合物 [i] の脱保護反応は、常法に従い、適当な溶媒中、酸または L e

w i s 酸の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物があげられる。酸としては、塩酸、硫酸、またはトリフルオロ酢酸等があげられる。L e w i s 酸としては、トリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル等があげられる。酸またはL e w i s 酸の使用量は化合物 [i] に対して、1.0～10.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。本反応は、-78℃～室温、好ましくは0℃～室温で実施することができる。

化合物 [j] 又はその塩と、スルホン酸無水物またはスルホニルクロリドとの反応は、定法に従い、適当な溶媒中、塩基の存在下または非存在下、実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、ジメチルホルムアミドの如きアミド類、又はこれらの混合物等があげられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミンの如きアミン類等があげられる。スルホン酸無水物またはスルホニルクロリドの使用量は、化合物 [j] 又はその塩に対して、1.0～10.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。塩基の使用量は化合物 [j] に対して1.0～10.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。本反応は、-78℃～室温、好ましくは0℃～室温で実施することができる。

[0110] 合成法B

[化11]



[式中、R¹は水素原子又はアルキル基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0111] 本発明の目的化合物 [1] のうち、一般式 [1b]、[1c] 又は [1d] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [a] と化合物 [m] を還元的アミノ化反応に付し、化合物 [n] を得る。この化合物 [n] と化合物 [o] との反応により得られた化合物 [p] の閉環メタセシス反応により目的物[1b]を製造することができる。また、得られた化合物 [1b] を還元することにより目的物 [1c] を製造することができ、化合物 [1b] に対してシクロプロピル化を行うことにより、目的物 [1d] を製造することもできる。

化合物 [a] と化合物 [m] との反応は、合成法 A 1 における化合物 [a] と化合物 [b] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [n] と化合物 [o] との反応は、常法に従い、適当な溶媒中、例えば、縮合剤及び塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミドの如きアミド類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロ

ゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物等があげられる。縮合剤としては、例えば o -（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU）、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩等があげられる。塩基としては、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの如きアミン類があげられる。縮合剤の使用量は、化合物 [n] に対して 1.0～5.0 当量、好ましくは 1.2～3.0 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [n] に対して 0～10 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。本反応は、0℃～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

化合物 [p] の閉環メタセシス反応は、常法に従い、適当な溶媒中、触媒存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物等があげられる。触媒としては、Grubbs 触媒（第一世代、第二世代）、Hoveyda-Grubbs 触媒（第一世代、第二世代）が挙げられる。触媒の使用量は、化合物 [p] に対して 0.01～5.0 当量、好ましくは 0.1～1.0 当量とすることができる。本反応は、0～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

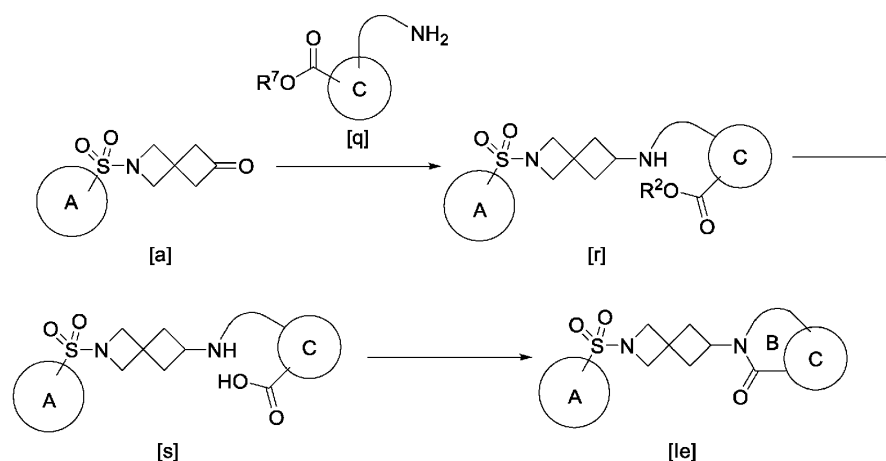
化合物 [1b] に対する還元反応は、常法に従い、適当な溶媒中、触媒の存在下、水素雰囲気下に反応させることで実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、メタノールの如きアルコール類、酢酸エチルの如きエステル類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、又はこれらの混合物等があげられる。触媒としては、例えば、パラジウム／炭素触媒等があげられる。触媒の使用量は、化合物 [1b] に対して重量比で 0.3～1.0、好ましくは 0.3 とすることができる。本反応は、0℃～室温、好ましくは室温で実施することができる。

化合物 [1b] から化合物 [1d] への反応は、常法に従い、適当な溶媒

中、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン、ヨウ化ナトリウム存在下で実施することができる。溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類が挙げられる。（トリフルオロメチル）トリメチルシランの使用量は、化合物〔1 b〕に対して、1～10当量、好ましくは3～5当量とすることができる。ヨウ化ナトリウムの使用量は、化合物〔1 b〕に対して、0.1～5当量、好ましくは0.3～1.0当量とすることができる。本反応は、室温～150℃、好ましくは、50℃～80℃で実施することができる。

[0112] 合成法C

[化12]



[式中、 R^2 はアルキル基などの保護基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0113] 本発明の目的化合物〔1〕のうち、一般式〔1 e〕で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物〔a〕と化合物〔q〕又はその塩を還元的アミノ化反応に付し、化合物〔r〕を得る。この化合物〔r〕を加水分解することにより化合物〔s〕又はその塩とした後、分子内縮合反応により目的物〔1 e〕を製造することができる。

化合物〔a〕と化合物〔q〕又はその塩との還元的アミノ化反応は、合成

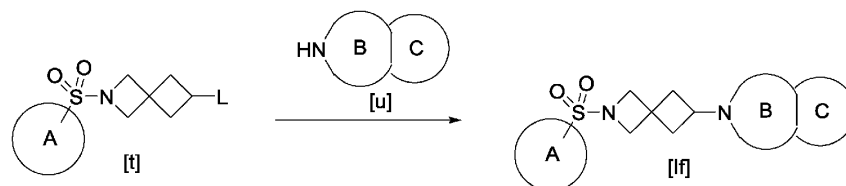
法 A 1 における化合物 [a] と化合物 [b] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [r] の加水分解は、常法に従い、適当な溶媒中、塩基及び水の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えばエタノールの如きアルコール類、テトラヒドロフランの如きエーテル類等があげられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウムの如き水酸化アルカリ金属類等があげられる。本反応は、0℃～室温、好ましくは室温で実施することができる。塩基の使用量は、化合物 [r] に対して 1.0～10.0 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。

化合物 [s] 又はその塩の分子内縮合反応は、常法に従い、適当な溶媒中、例えば、縮合剤及び塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミドの如きアミド類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物等があげられる。縮合剤としては、例えば $\text{O}-(7\text{-アザベンゾトリアゾール-1-イル})-N, N, N', N'$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩等があげられる。塩基としては、例えば、ジイソプロピルエチルアミンの如きアミン類があげられる。縮合剤の使用量は、化合物 [s] に対して 1.0～5.0 当量、好ましくは 1.2～3.0 当量とすることができる。本反応は、0℃～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

[0114] 合成法 D

[化13]



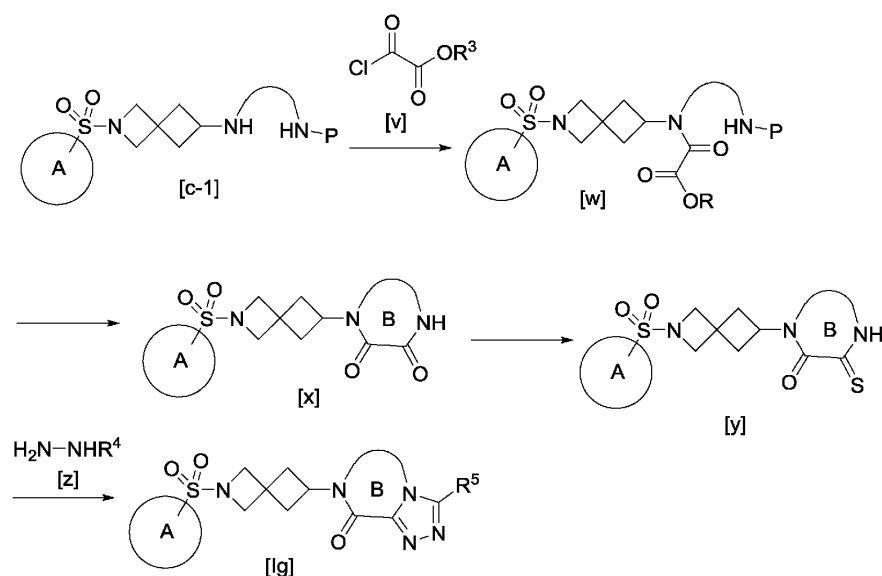
[式中、Lは4-メチルベンゼンスルホナート、ベンゼンスルホナートなどの脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0115] 本発明の目的化合物[1]のうち、一般式[1f]で示される化合物は、例えば、化合物[t]と化合物[u]の求核置換反応により製造することができる。

化合物[t]と化合物[u]の求核置換反応は、常法に従い、適当な溶媒中、例えば、塩基の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミドの如きアミド類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物等があげられる。塩基としては、水素化ナトリウムの如き水素化アルカリ金属類、炭酸カリウムなどが挙げられる。化合物[u]の使用量は、化合物[t]に対して1.0～5.0当量、好ましくは1.2～3.0当量とすることができる。本反応は、0℃～200℃、好ましくは100℃～150℃で実施することができる。

[0116] 合成法E

[化14]



[式中、Pはtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などの保護基を表し、R³はアルキル基を表し、R⁴はアルキル基を表し、R⁵はアルキル基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0117] 本発明の目的化合物[1]のうち、一般式[1g]で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

合成法A1の一般式[c]で示される化合物のうち、一般式[c-1]で示される化合物と化合物[v]との縮合反応により得られる化合物[w]の分子内環化反応を伴う脱保護により、化合物[x]を得る。この化合物[x]をチオアミド化することで、化合物[y]を得た後、ヒドラジン誘導体[z]又はその塩との反応により目的物[1g]を製造することができる。

化合物[c-1]と化合物[v]との反応は、合成法A1における化合物[c]と化合物[d]の反応と同様にして実施することができる。

化合物[w]の分子内環化反応を伴う脱保護は、合成法A1における化合物[e]の環化反応と同様にして実施できる。

化合物[y]は、化合物[x]を、溶媒中、硫化剤の存在下、塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

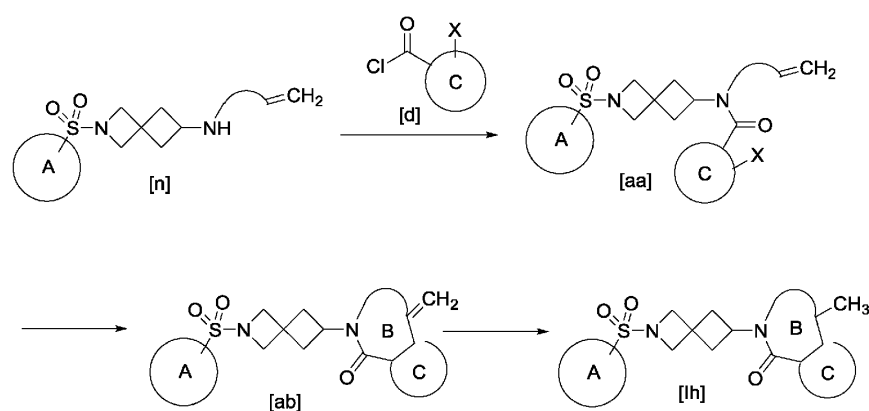
硫化剤としては、例えば、ローソン試薬(Lawesson's reagent: 2, 4-ビス(4-メトキシフェニル)-1, 3, 2, 4-ジチアジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド)が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミンが挙げられる。溶媒としては、反応に影響を与えないものであればよく、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素; テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテルが挙げられる。

本反応における硫化剤の使用量は、化合物[x]に対して0.4~2.0等量、好ましくは0.5~0.7等量である。塩基の使用量は、化合物[x]に対して、1.0~20等量、好ましくは2.0~7.0等量である。本反応は50℃~180℃、好ましくは80℃~130℃で実施することができる。

化合物 [y] と化合物 [z] 又はその塩の反応は、例えば、適当な溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。化合物 [z] の塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩などの無機酸との塩が使用できる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、N-メチルピロリドンの如きアミド類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、メタノールの如きアルコール類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合物があげられる。反応を促進するため、塩基を添加してもよい。かかる塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロウンデセン、炭酸ナトリウム等があげられ、ジイソプロピルエチルアミンが好ましい。化合物 [z] 又はその塩の使用量は、化合物 [y] に対して 1.0～10 当量、好ましくは 2.0～7.0 当量とすることができる。本反応は、室温～250℃、好ましくは 120℃～180℃で実施することができる。

[0118] 合成法 F

[化15]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

[0119] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [Ih] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [n] と化合物 [d] のアミド化を行い、化合物 [aa] を得る。この化合物 [aa] を分子内カップリング反応により環化することにより化合物 [ab] とした後、還元により目的物 [ih] を製造することができる。

。

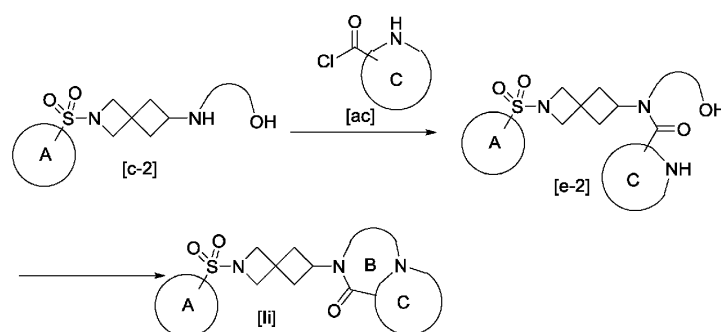
まず、化合物 [n] と化合物 [d] のアミド化は、合成法 A 1 における化合物 [c] と化合物 [d] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [a a] の分子内カップリング反応による環化は、常法に従い、適当な溶媒中、塩基、ホスホニウム系配位子、パラジウム触媒の存在下、水の存在下または非存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、ジオキサンの如きエーテル類、ジメチルホルムアミドの如きアミド類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、又はこれらの混合物等があげられる。ホスホニウム系配位子としては、例えば、ヘキサフルオロリン酸ブモトリス（ピロリジノ）ホスホニウム（PyBROP）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリスジメチルアミノホスホニウム（BOP）等があげられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミンの如きアミン類、炭酸ナトリウムの如き炭酸アルカリ金属類、リン酸カリウム等があげられる。パラジウム触媒としては、例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ジパラジウム、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド等があげられる。上記ホスホニウム系縮合剤の使用量は、化合物 [a a] に対して 1.0～2.0 当量、好ましくは 1.2～1.5 当量とすることができる。上記塩基の使用量は、化合物 [a a] に対して 2.0～6.0 当量、好ましくは 3.0～4.0 当量とすることができる。上記パラジウム触媒の使用量は、化合物 [a a] に対して 0.01～1.0 当量、好ましくは 0.1～0.5 当量とすることができる。本反応は、室温～150℃、好ましくは 80℃～120℃で実施することができる。

化合物 [a b] の還元反応は、合成法 B で化合物 [l d] の製造と同様に実施できる。

[0120] 合成法 G

[化16]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

[0121] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I i] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

合成法 A 1 の一般式 [c] で示される化合物のうち、一般式 [c-2] で示される化合物と化合物 [ac] とのアミド化反応により得られる化合物 [e-2] の分子内光延反応による環化により目的物 [I i] を製造することができる。

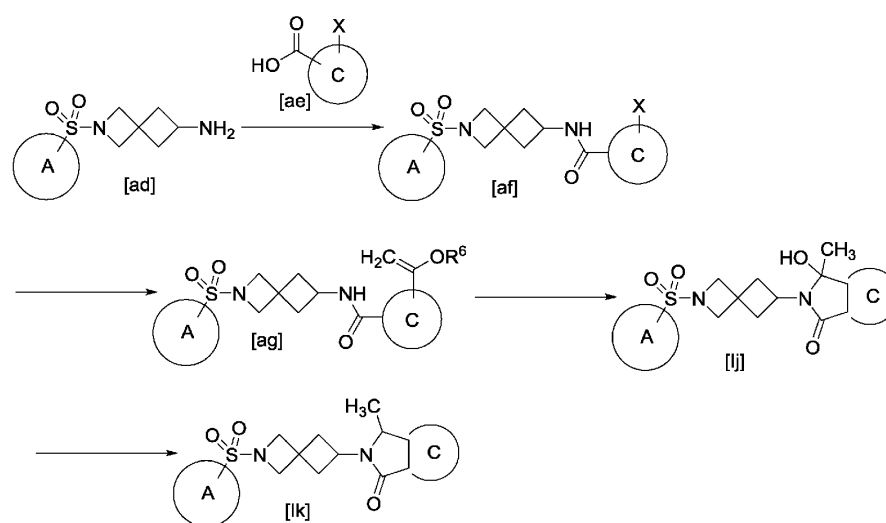
化合物 [c-2] と化合物 [ac] とのアミド化反応は、合成法 A 1 で化合物 [c] と化合物 [d] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [e-2] の分子内光延反応による環化は、常法に従い、適当な溶媒中、アゾジカルボン酸誘導体およびホスフィン誘導体の存在下で実施することができる。溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、またはこれらの混合物等が挙げられる。アゾジカルボン酸誘導体としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸ジアルキルエステル；N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド等のアゾジカルボキサミドが挙げられる。ホスフィン誘導体としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィンやトリブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィンが挙げられる。アゾジカルボン酸誘導

体の使用量は、化合物[e-2]に対して1.0～5.0当量、好ましくは2.0～3.0当量とすることができる。ホスフィン誘導体の使用量は、化合物[e-2]に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは2.0～3.0当量とすることができる。本反応は、0℃～120℃、好ましくは室温～80℃で実施することができる。

[0122] 合成法H1

[化17]



次に、化合物 [a f] のカップリング反応は、常法に従い、適当な溶媒中、塩基、ホスホニウム系配位子、パラジウム触媒、有機スズ化合物の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、ジオキサンの如きエーテル類、ジメチルホルムアミドの如きアミド類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、又はこれらの混合物等が挙げられる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウムの如き炭酸アルカリ金属類、リン酸カリウム、フッ化セシウム等が挙げられる。ホスホニウム系配位子としては、例えばヘキサフルオロリン酸ブモトリス（ピロリジノ）ホスホニウム（PyBROP）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリシジメチルアミノホスホニウム（BOP）等があげられる。パラジウム触媒としては、例えば、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド、テトラキス（トリフェニルホスフィン）ジパラジウム、酢酸パラジウム、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウムジクロリド等があげられる。有機スズ化合物としては、（1-エトキシエチル）トリブチルスチタン等が挙げられる。上記ホスホニウム系縮合剤の使用量は、化合物 [a f] に対して1.0～2.0当量、好ましくは1.2～1.5当量とすることができる。上記塩基の使用量は、化合物 [a f] に対して2.0～6.0当量、好ましくは3.0～4.0当量とすることができる。上記パラジウム触媒の使用量は、化合物 [a f] に対して0.01～1.0当量、好ましくは0.1～0.5当量とすることができる。上記有機スズ化合物の使用量は、化合物 [a f] に対して、1.0～5.0当量、好ましくは1.2～2.5当量とすることができる。本反応は、室温～150℃、好ましくは80℃～120℃で実施することができる。

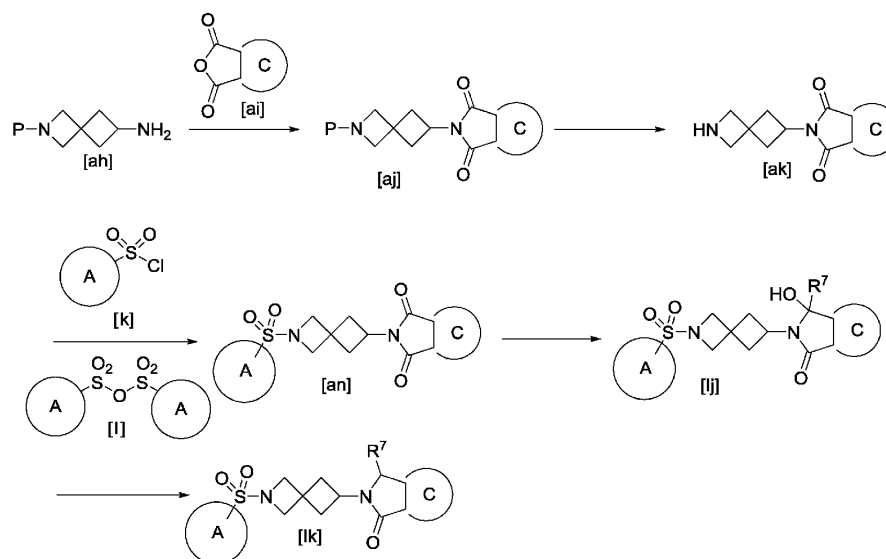
化合物 [a g] の環化反応は、適当な溶媒中、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば酢酸エチルの如きエステル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、メタノールの如きアルコール類、又はこれらの混合物等があげられる。酸としては、例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

。

目的物〔*l j*〕の脱水反応は、常法に従い、適当な溶媒中、還元剤とLew i s酸の存在下に実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物等があげられる。還元剤としては、例えば、トリエチルシランが挙げられる。Lew i s酸としては、例えば、ボロントリフルオリド-エチルエーテル錯体が挙げられる。還元剤の使用量は化合物〔*l j*〕に対して、1.0～15.0当量、好ましくは1.2～7.0当量とすることができる。還元剤の使用量は化合物〔*l j*〕に対して、1.0～10.0当量、好ましくは1.2～5.0当量とすることができる。本反応は、-100℃～室温、好ましくは-50℃～0℃で実施することができる。

[0124] 合成法H2

[化18]



[式中、 R^7 はアルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0125] 本発明の目的化合物〔*l*〕のうち、一般式〔*l j*〕又は〔*l k*〕で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [a h] と化合物 [a i] との反応により得られる化合物 [a j] に対し、脱保護を行うことで化合物 [a k] 又はその塩を得ることができる。化合物 [a k] 又はその塩をスルホンアミド化することにより、化合物 [a n] を得ることができる。化合物 [a n] に対し、求核付加反応を行うことにより、目的物 [l j] を製造することができる。さらに、前記合成法 H 1 と同様に目的物 [l j] に対して脱水反応を行うことにより、目的物 [l k] も製造することができる。

まず、化合物 [a h] と化合物 [a i] との反応は、常法に従い、適当な溶媒中、塩基の存在下または非存在下、ディーンシュターク等を用い生成する水を反応系中から除くことで実施することができる。溶媒としては、溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミドの如きアミド類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル等が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミンの如きアミン類等が挙げられる。化合物 [a i] の使用量は、化合物 [a h] に対して、1.0～5.0当量、好ましくは、1.1～1.5当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [a h] に対して、0～5.0当量、好ましくは、0.2～1.5当量とすることができる。本反応は、室温～180℃、好ましくは110℃～150℃で実施することができる。

次に、化合物 [a j] の脱保護は、前記合成法 A 2 の化合物 [i] から化合物 [j] への反応と同様に実施できる。

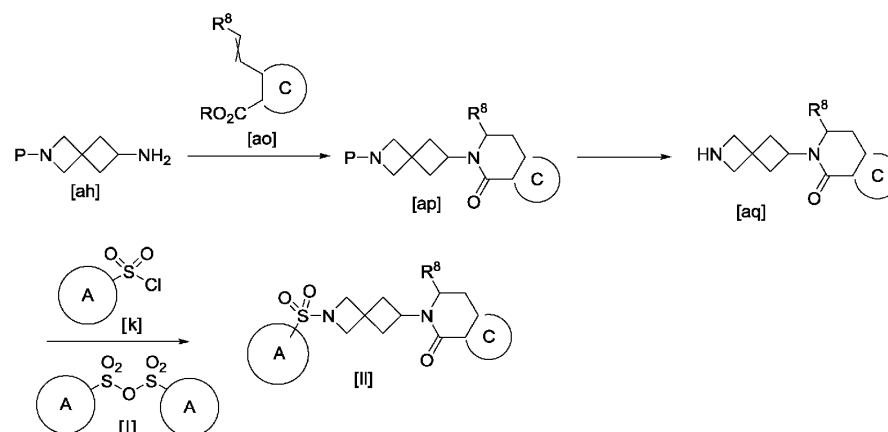
化合物 [a k] のスルホンアミド化反応は、前記合成法 A 2 の化合物 [j] から化合物 [l a] への反応と同様に実施できる。

化合物 [a n] の求核付加反応は、常法に従い、適当な溶媒中、グリニャール試薬（有機マグネシウムハロゲン化物）の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、ヘキサンの如き脂肪族炭化水素類、又はこれらの混合物があげられる。グリニャー

ル試薬の使用量は、化合物 [a n] に対して 1.0～10.0 当量、好ましくは 1.0～5.0 当量とすることができる。本反応は、 -78°C ～室温、好ましくは 0°C ～室温で実施することができる。

[0126] 合成法 I

[化19]



[式中、 R^8 はメチル基などのアルキル基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0127] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [II] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [ah] と化合物 [ao] との反応により得られる化合物 [ap] に対し、脱保護を行うことで化合物 [aq] 又はその塩を得ることができる。化合物 [aq] 又はその塩をスルホンアミド化することにより、目的物 [I] を製造することができる。

まず、化合物 [ah] と化合物 [ao] との反応は、常法に従い、適当な溶媒中で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、N-メチルピロリドンの如きアミド類、テトラヒドロフランの如きエーテル類、メタノールの如きアルコール類、ジメチルスルホキシド又はこれらの混合物が挙げられる。化合物 [ao] の使用量は、化合物 [ah] に対して 0.2～5.0 当量、好ましくは 0.3～2.0 当量とすることができる。本反応は、室温～ 180°C 、好ましくは室温～ 130°C

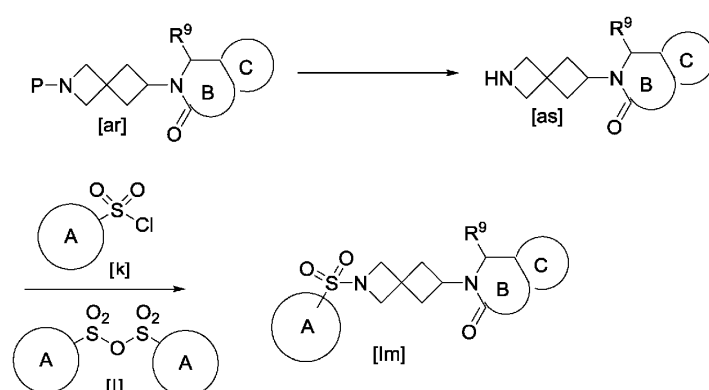
で実施することができる。

次に、化合物 [a p] の脱保護は、前記合成法 A 2 の化合物 [i] から化合物 [j] への反応と同様に実施できる。

化合物 [a q] のスルホンアミド化反応は、前記合成法 A 2 の化合物 [j] から化合物 [I a] への反応と同様に実施できる。

[0128] 合成法 J

[化20]



[式中、R⁹はメチル基などのアルキル基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0129] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I m] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

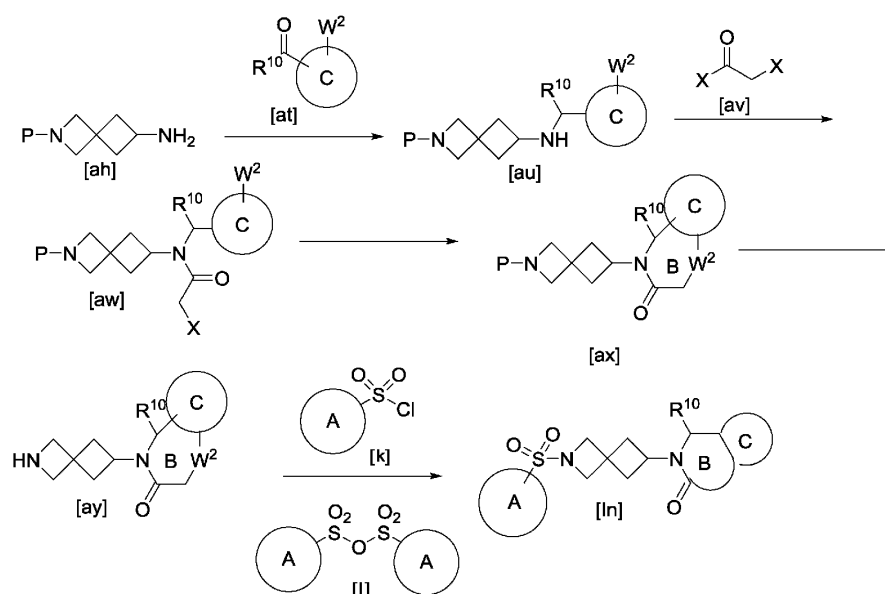
化合物 [a r] の脱保護を行うことにより、化合物 [a s] 又はその塩を得ることができる。化合物 [a s] 又はその塩をスルホンアミド化することにより、目的物 [I m] を製造することができる。

まず、化合物 [a r] の脱保護は、前記合成法 A 2 の化合物 [i] から化合物 [j] への反応と同様に実施できる。

次に、化合物 [a s] のスルホンアミド化反応は、前記合成法 A 2 の化合物 [j] から化合物 [I a] への反応と同様に実施できる。

[0130] 合成法 K

[化21]



[式中、 R^{10} はメチル基などのアルキル基を表し、 W^2 は水酸基又はアミノ基などを表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0131] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [In] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [ah] と化合物 [at] の還元的アルキル化反応を行うことにより、化合物 [au] を得ることができる。化合物 [au] をアミド化し、環化することにより、化合物 [ax] を得ることができる。このものの脱保護を行い、スルホンアミド化を行うことによって目的物 [In] を製造することができる。

まず、化合物 [ah] と化合物 [at] の還元的アルキル化反応は、合成法 A1 における化合物 [a] と化合物 [b] の反応と同様にして実施することができる。

次に、化合物 [au] と化合物 [av] のアミド化反応は、合成法 A1 における化合物 [c] と化合物 [d] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [aw] の環化反応は、常法に従い、適当な溶媒中、塩基の存在下

で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランの如きエーテル類、N，N－ジメチルホルムアミドの如きアミド類、アセトニトリル、水、又はこれらの混合物があげられる。塩基としては、水素化ナトリウムの如き水素化アルカリ金属類、*tert*－ブトキシナトリウムの如きアルカリ金属アルコキシド、ジイソプロピルエチルアミンの如き有機アミン類、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムの如き炭酸アルカリ金属類等があげられる。塩基の使用量は、化合物〔a w〕に対して1.0～10.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。本反応は、－78℃～室温、好ましくは0℃～室温で実施することができる。

化合物〔a x〕の脱保護反応は、前記合成法A 2の化合物

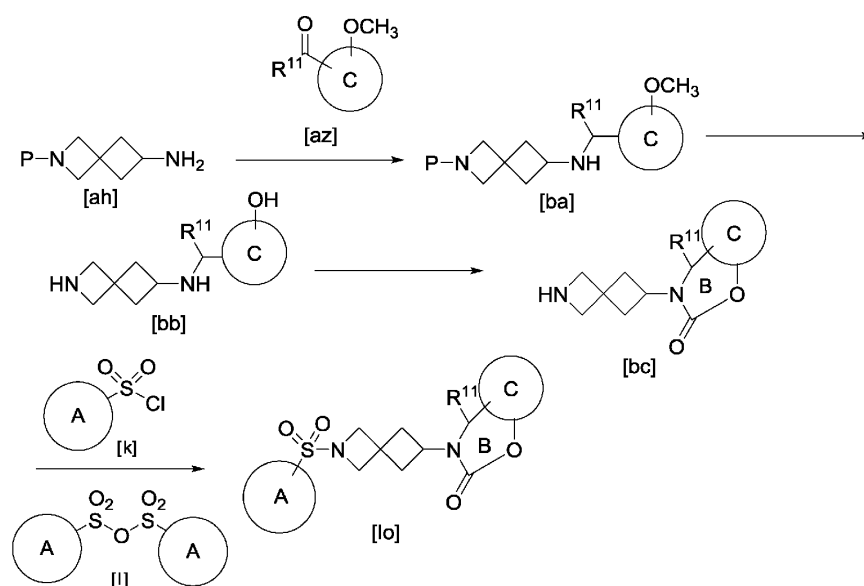
〔i〕から化合物〔j〕への反応と同様に実施できる。

化合物〔a y〕のスルホンアミド化反応は、前記合成法A 2の化合物〔j〕

から化合物〔l a〕への反応と同様に実施できる。

[0132] 合成法L

[化22]



[式中、R¹¹はメチル基などのアルキル基などを表し、その他の記号は前記

と同一意味を表す。]

[0133] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I o] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [a h] と化合物 [a z] の還元的アルキル化反応を行うことにより、化合物 [b a] を得ることができる。化合物 [b a] の脱保護を行い化合物 [b b] を得て、それを分子内環化することにより、化合物 [b c] を得ることができる。化合物 [b c] のスルホンアミド化を行うことによって目的物 [I o] を製造することができる。

まず、化合物 [a h] と化合物 [a z] の還元的アルキル化反応は、合成法 A 1 における化合物 [a] と化合物 [b] の反応と同様にして実施することができる。

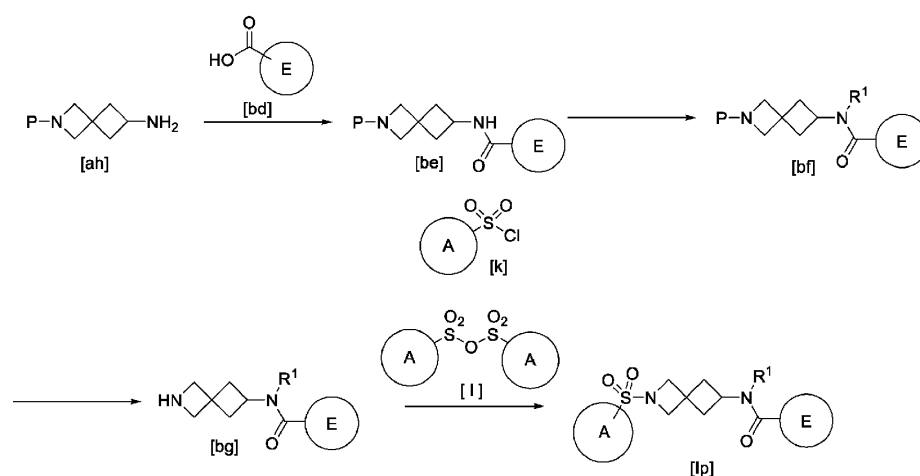
次に、化合物 [b a] の脱保護反応は、常法に従い、適当な溶媒中、L e w i s 酸の存在下で実施することができる。溶媒としては、本反応に支障のないものであればよく、例えば、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフランの如きエーテル類、クロロホルムの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、トルエンの如き芳香族炭化水素類、アセトニトリル、又はこれらの混合物があげられる。L e w i s 酸としては、三臭化ホウ素等があげられる。L e w i s 酸の使用量は化合物 [b a] に対して、1. 0~10. 0当量、好ましくは1. 0~2. 0当量とすることができる。本反応は、-100℃~室温、好ましくは-78℃~室温で実施することができる。

化合物 [b b] の分子内環化反応は、常法に従い、適当な溶媒中（例えば N, N-ジメチルホルムアミド）、塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、カルボニルジイミダゾールを反応させることにより実施することができる。

化合物 [b c] のスルホンアミド化反応は、前記合成法 A 2 の化合物 [J] から化合物 [I a] への反応と同様に実施できる。

[0134] 合成法 M

[化23]



[式中、Pはtert-ブトキシカルボニル基などの保護基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

[0135] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [Ip] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [ah] と化合物 [bd] とのアミド化反応により得られる化合物 [be] に対してアルキル化を行い、化合物 [bf] を得た後、脱保護することにより化合物 [bg] 又はその塩を得ることができる。化合物 [bg] 又はその塩をスルホンアミド化することにより、目的物 [Ip] を製造することができる。

まず、化合物 [ah] と化合物 [bd] とのアミド化反応は、合成法Bにおける化合物 [n] と化合物 [o] の反応と同様にして実施することができる。

次に、化合物 [be] のアルキル化反応は、化合物 [be] に対して、アルキル化剤を反応させることにより、N-アルキル化することができる。例えば、溶媒中（例えばアセトニトリル等）、塩基（例えば水素化ナトリウム等）の存在下、ヨウ化メチル、ヨウ化プロピル等と反応させることにより、N-アルキル化することができる。

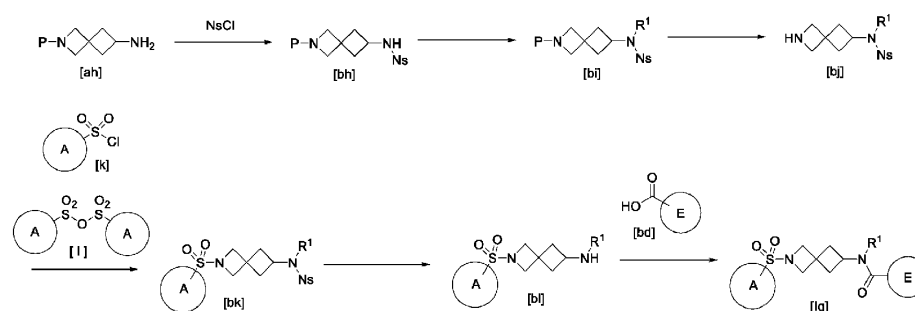
化合物 [bf] の脱保護反応は、合成法A2における化合物 [i] から化

化合物〔j〕への反応と同様にして実施することができる。

化合物〔bg〕またはその塩とスルホン酸無水物またはスルホニルクロリドとの反応は、合成法A2における化合物〔j〕とスルホン酸無水物またはスルホニルクロリドとの反応と同様にして実施することができる。

[0136] 合成法N

[化24]



〔式中、Nsはノシル基（2-ニトロベンゼンスルホニル基）を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。〕

[0137] 本発明の目的化合物〔l〕のうち、一般式〔lq〕で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物〔ah〕とNsCl（2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド）との反応により得られる化合物〔bh〕に対してN-アルキル化を行い、化合物〔bi〕を得た後、脱保護することにより化合物〔bj〕又はその塩を得ることができる。化合物〔bj〕又はその塩をスルホンアミド化することにより、化合物〔bk〕を得ることができる。化合物〔bk〕に対し、脱保護（脱ノシル化）を行うことで化合物〔bl〕又はその塩を得ることができる。化合物〔bl〕又はその塩に対して化合物〔bd〕とのアミド化反応を行うことにより、目的物〔lq〕を製造することができる。

まず、化合物〔ah〕とNsClとの反応は、常法に従い、適当な溶媒中（例えばジクロロメタン等）、塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下で行うことができる。

次に、化合物〔bh〕のN-アルキル化反応は、合成法Mにおける化合物

[b e] から化合物 [b f] への反応と同様にして実施することができる。

化合物 [b i] の脱保護反応は、合成法 A 2 における化合物 [i] から化合物 [j] への反応と同様にして実施することができる。

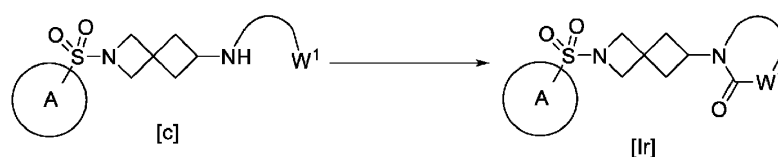
化合物 [b j] またはその塩とスルホン酸無水物またはスルホニルクロリドとの反応は、合成法 A 2 における化合物 [j] とスルホン酸無水物またはスルホニルクロリドとの反応と同様にして実施することができる。

化合物 [b k] の脱保護（脱ノシル化）反応は、常法に従い、適当な溶媒中（例えば N, N-ジメチルホルムアミド）、塩基（例えば水酸化リチウム）の存在下、チオール化合物（例えばメルカプト酢酸）を反応させることにより実施することができる。

化合物 [b l] 又はその塩のアミド化反応は、合成法 B における化合物 [n] から化合物 [o] への反応と同様にして実施することができる。

[0138] 合成法 O

[化25]



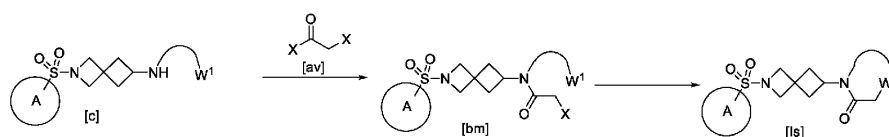
[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

[0139] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I r] で示される化合物は、化合物 [c] の分子内環化反応により製造することができる。

化合物 [c] の分子内環化反応は、常法に従い、適当な溶媒中（例えば N, N-ジメチルホルムアミド）、塩基（例えばジイソプロピルエチルアミン）の存在下、カルボニルジイミダゾールを反応させることにより実施することができる。

[0140] 合成法 P

[化26]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

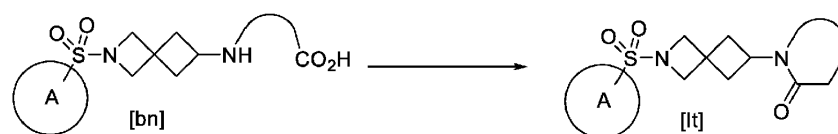
[0141] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I s] で示される化合物は、例えば、化合物 [c] をアミド化して得られた化合物 [bm] を環化することにより製造することができる。

まず、化合物 [c] と化合物 [av] のアミド化反応は、合成法Kにおける化合物 [au] と化合物 [av] の反応と同様にして実施することができる。溶媒としては、上記と同一の溶媒に加え、クロロホルム、塩化メチレンの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、又はこれらの混合物などを使用してもよい。

化合物 [bm] の環化反応は、合成法Kにおける化合物 [aw] の環化反応と同様にして実施することができる。

[0142] 合成法Q

[化27]



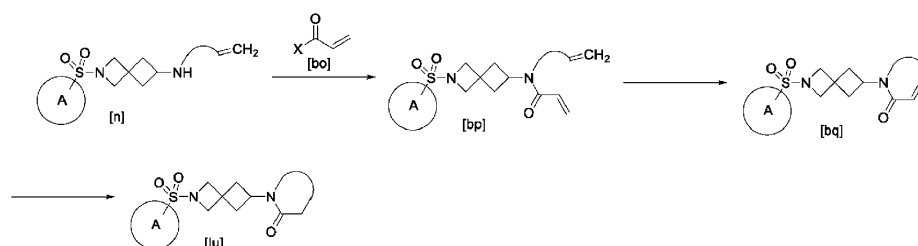
[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

[0143] 本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I t] で示される化合物は、化合物 [bn] の分子内縮合反応により製造することができる。

化合物 [bn] の分子内縮合反応は、合成法Cにおける化合物 [s] の分子内縮合反応と同様にして実施することができる。

[0144] 合成法R

[化28]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

[0145] 本発明の目的化合物 [l] のうち、一般式 [lu] で示される化合物は、例えば、以下のようにして製造することができる。

化合物 [n] をアミド化して得られた化合物 [bp] の閉環メタセシス反応により化合物 [bq] を得ることができる。得られた化合物 [bq] を還元することにより目的物 [lu] を製造することができる。

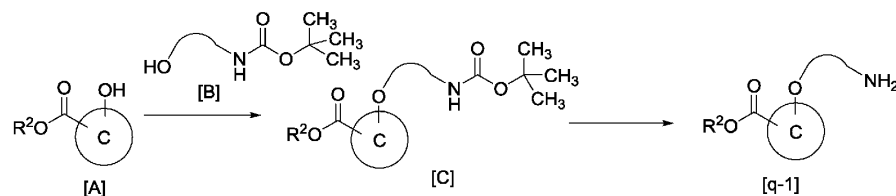
まず、化合物 [n] と化合物 [bo] のアミド化反応は、合成法Kにおける化合物 [au] と化合物 [av] の反応と同様にして実施することができる。溶媒としては、上記と同一の溶媒に加え、クロロホルム、塩化メチレンの如きハロゲン化脂肪族炭化水素類、又はこれらの混合物などを使用してもよい。

化合物 [bp] の閉環メタセシス反応は、合成法Bにおける化合物 [p] の閉環メタセシス反応と同様にして実施することができる。

化合物 [bq] の還元反応は、合成法Bにおける化合物 [lb] に対する還元反応と同様にして実施することができる。

[0146] 中間体の合成方法 a

[化29]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

合成法Cにおいて一般式[*q*]で示される化合物のうち、一般式[*q* - 1]で示される化合物については、化合物[A]と化合物[B]の光延反応により得られた化合物[C]の脱保護により製造できる。

化合物[A]と化合物[B]の光延反応は、アゾジカルボン酸誘導体およびホスフィン誘導体の存在下で実施することができる。溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、またはこれらの混合物等が挙げられる。

アゾジカルボン酸誘導体としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸ジアルキルエステル；N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド等のアゾジカルボキサミドが挙げられる。

ホスフィン誘導体としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のトリアルールホスフィンやトリブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィンが挙げられる。

化合物[B]の使用量は、化合物[A]に対して1.0～15.0当量、好ましくは2.0～3.0当量とすることができる。

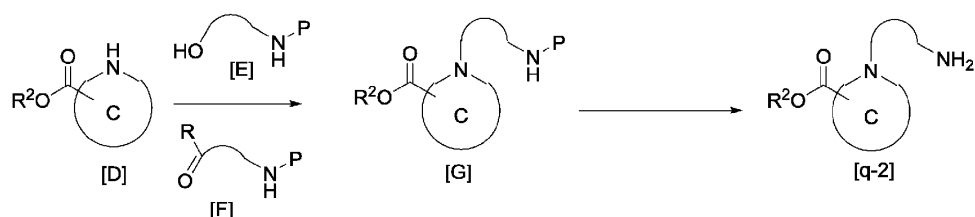
アゾジカルボン酸誘導体の使用量は、化合物[A]に対して1.0～15.0当量、好ましくは2.0～3.0当量とすることができる。

ホスフィン誘導体の使用量は、化合物[A]に対して1.0～15.0当量、好ましくは2.0～3.0当量とすることができる。本反応は、0℃～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

化合物[C]の脱保護については、前記合成法A2の化合物[i]から化合物[j]への反応と同様に実施できる。

[0147] 中間体の合成方法b

[化30]



[式中、記号は前記と同一意味を表す。]

合成法Cにおいて一般式[q]で示される化合物のうち、一般式[q-2]で示される化合物については、化合物[D]と化合物[E]との光延反応又は化合物[F]との還元的アミノ化反応により得られた化合物[F]の脱保護により製造できる。

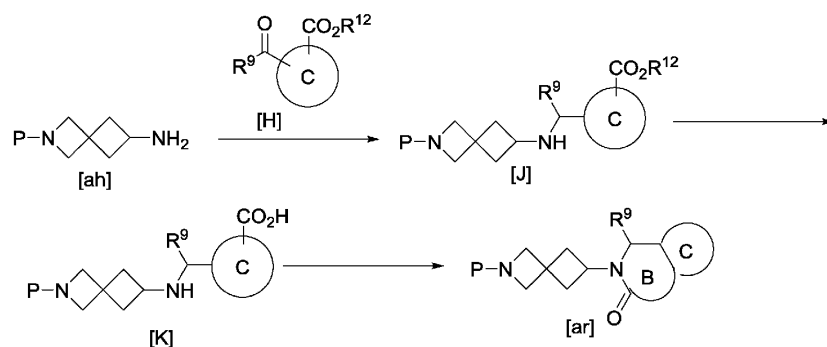
化合物[D]と化合物[E]との光延反応は、中間体の合成方法aにおける化合物[A]と化合物[B]の反応と同様に実施できる。

化合物[D]と化合物[F]との還元的アミノ化反応については、合成法A1における化合物[a]と化合物[b]の反応と同様に実施することができる。

化合物[F]の脱保護については、合成法A2における化合物[i]から化合物[j]への反応と同様に実施できる。

[0148] 中間体の合成方法c

[化31]



[式中、R¹²はメチル基などの保護基を表し、その他の記号は前記と同一意味を表す。]

合成法 J において一般式 [a r] で示される化合物については、化合物 [a h] と化合物 [H] との還元的アルキル化反応により得られた化合物 [J] を脱保護し、得られた化合物 [K] を環化反応に付すことにより製造できる。

化合物 [a h] と化合物 [H] との還元的アルキル化反応は、合成法 A 1 における化合物 [a] と化合物 [b] の反応と同様にして実施することができる。

化合物 [J] の脱保護反応は、合成法 C における化合物 [r] から化合物 [s] への反応と同様に実施できる。

化合物 [K] の環化反応は、合成法 C における化合物 [s] から化合物 [l e] への反応と同様に実施できる。

[0149] 上記方法における原料化合物は、既知方法及び／又は後記実施例に記載の方法と同様にして製造できる。

なお、官能基への保護基の導入及び官能基保護基の除去は、既知の方法 (PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts著) 等) を参照して実施することができる。

また、上記方法により製造される本発明の化合物、及び中間体化合物は、さらに、後記実施例に記載の方法及び／又は既知方法又はそれらの組合せによって、別の目的化合物、又は中間体に構造変換することができる。具体的には以下の方法が挙げられる。

[0150] (1) ハロゲン原子からアルキル基への変換

ハロゲン原子を有する化合物に対し、例えば、アルキルボロン酸誘導体、有機亜鉛反応剤とカップリングすることで、対応するアルキル基へと変換することができる。

[0151] (2) ハロゲン原子からアシル基への変換

ハロゲン原子を有する化合物に対し、一般合成法 H 1 における化合物 [a f] から化合物 [a g] への反応と同様に実施した後、酸処理することで、対応するアシル基へ変換することができる。

[0152] (3) ハロゲン原子からアミノ基への変換

ハロゲン原子を有する化合物に対し、例えば、アミン誘導体とパラジウム触媒および配位子を用いてカップリングすることで、対応するアミノ基へと変換することができる。

[0153] (4) ハロゲン原子からアルコキシ基、アミノ基への変換

アリール上にハロゲン原子を有する化合物に対し、求核性を持つ化合物、例えば、ナトリウムメトキシド、アミン類と反応させることにより、対応するアルコキシ基、アミノ基へと変換することができる。

[0154] (5) カルボニル基からジハロゲン化アルキル基への変換

カルボニル基を、例えば、ハロゲン化剤と反応させることにより、対応するジハロゲン化アルキル基へと変換することができる。例えばカルボニル基を有する対応出発化合物を、溶媒中（例えばジクロロメタンおよびエタノール等）、ハロゲン化剤（例えばビス（2-メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド等のフッ素化剤）と反応させることにより、対応するジハロゲン化アルキル基を有する化合物を製造することができる。

[0155] (6) ヒドロキシ基からアルコキシ基への変換

ヒドロキシ基に対し、アルキル化剤と反応させることにより、対応するアルコキシ基へ変換することができる。例えばヒドロキシ基を有する対応出発化合物を、溶媒中（例えばジクロロメタン等）、塩基（例えば水素化ナトリウム等）の存在下、アルキル化剤（例えばヨウ化メチル等のメチル化剤）と反応させることにより、対応するアルコキシ基を有する化合物を製造することができる。

[0156] (7) N-アルキル化

窒素含有化合物に対して、アルキル化剤と反応させることにより、N-アルキル化することができる。例えば、溶媒中（例えばアセトニトリル等）、塩基（例えば炭酸カリウム等）の存在下、ヨウ化メチルと反応させることにより、N-アルキル化することができる。

あるいは、窒素含有化合物を溶媒中（例えばジクロロメタン等）、塩基（

例えばN, N-ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、還元剤(例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等)の存在下、アルデヒド(例えばホルムアルデヒド)と反応させることにより、N-アルキル化することができる。

[0157] (8) N-アシル化

窒素含有化合物に対して、アシル化剤と反応させることにより、N-アシル化することができる。例えば、溶媒中(例えばクロロホルム)、塩基(例えばN, N-ジイソプロピルエチルアミン)の存在下、アシル化剤(例えば塩化アセチル)と反応させることにより、N-アシル化することができる。

[0158] (9) 芳香族誘導体のハロゲン化

芳香環を有する化合物に対して、ハロゲン化剤と反応させることにより、ハロゲン化することができる。例えば、溶媒中(例えばアセトニトリル)、ハロゲン化剤(例えばN-ブロモスクシンイミド)と反応させることにより、ハロゲン化することができる。

[0159] (10) ハロゲン原子からニトリル基への変換

ハロゲン原子を有する化合物に対し、パラジウム触媒下、シアン化亜鉛と反応させることにより、ニトリル基へと変換することができる。例えば、溶媒中(例えばN, N-ジメチルホルムアミド)、パラジウム触媒(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム)の存在下、シアン化亜鉛と反応させることで、ニトリル基へと変換することができる。

[0160] (11) 臭素からヨウ素への変換

臭化アリール化合物に対し、ヨウ化銅を用いることで、ヨウ素へと変換することができる。例えば、溶媒中(例えば1, 4-ジオキサン)、リガンド(例えばトランス-N, N'-ジメチルシクロヘキサ-1, 2-アミン)の存在下、ヨウ化銅、ヨウ化ナトリウムと反応させることで、ヨウ素へと変換することができる。

[0161] (12) ヨウ素からトリフルオロメチル基への変換

ヨウ化アリール化合物に対し、トリフルオロメチル化剤と反応することで

、トリフルオロメチル基へ変換することができる。例えば、溶媒中（例えば N, N-ジメチルホルムアミド）、ヨウ化銅存在下、トリフルオロメチル化剤（例えばジフルオロ（フルオロスルホニル）酢酸メチル）と反応させることで、対応するトリフルオロメチル基へと変換することができる。

[0162] (13) C-H活性化によるジフルオロメチル化

C-H活性化が可能な芳香族を有する化合物とジフルオロメチル化試薬とを反応させることで、ジフルオロメチル体を製造することができる。例えば、溶媒中（例えばジメチルスルホキシド）、tert-ブチルヒドロパーオキサイド存在下、ジフルオロメチル化試薬（例えば、ジフルオロメタンスルフィン酸）と反応することで、対応するジフルオロメチル基へと変換することができる。

[0163] 本明細書において、THFはテトラヒドロフランを意味し、DMFはジメチルホルムアミドを意味する。HATUはo-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェートを意味する。

[0164] 上記のようにして製造される本発明の化合物もしくはその原料化合物は、その遊離形態のままあるいはその塩として単離され、精製される。塩は、通常用いられる造塩処理に付すことにより製造できる。単離精製は、抽出、濃縮、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学的操作を適用して実施できる。

[0165] 本発明の化合物又はその薬理的に許容し得る塩が不斉炭素に基づく光学異性体として存在する場合、通常の光学分割手段（例えば、分別結晶法、キラルカラムを用いた分割法）により個々の光学異性体に分離することができる。また、光学的に純粋な出発物質を用いて、光学異性体を合成することもできる。さらに、不斉補助基や不斉触媒を利用して各反応を立体選択的に行うことによっても、光学異性体を合成することができる。

[0166] 本発明の化合物又はその薬理的に許容し得る塩としては、以下の例に限られないが、以下の化合物等が挙げられる。

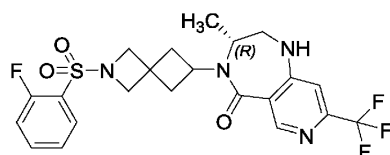
実施例

[0167] 1, 実施例化合物の調製

実施例 1

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オンの製造

[化32]



[0168] (1) 4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 200 mg の塩化メチレン 4.4 mL 混合物に、塩化オキサリル 0.113 mL、N,N-ジメチルホルムアミド 0.0068 mL を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物に塩化オキサリル 0.075 mL を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌した後、減圧濃縮することで、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロライドの粗生成物を得た。

(2) 上記 (1) で得た、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロライドの粗生成物、アセトニトリル 2.1 mL 混合物に、N-[(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピル]カルバミン酸ベンジル 200 mg、アセトニトリル 2.1 mL 混合物を加えた後、トリエチルアミン 0.18 mL を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水とクロロホルムを加えて攪拌後、有機層を分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 ~ 10/90) により精製する

ことで、N-[(2R)-2-[[4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピル]カルバミン酸ベンジル178mgを黄色粉末として得た。

(3) 上記(2)で得たN-[(2R)-2-[[4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピル]カルバミン酸ベンジル178mg、N,N-ジメチルホルムアミド1.3mLの混合物に、水素化ナトリウム(60%)16.0mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水素化ナトリウム(60%)8.5mgを加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(溶媒:10mM炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30~40/60)で精製することにより、標題化合物107.6mg(収率81%)を黄色粉末として得た。

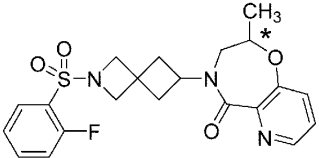
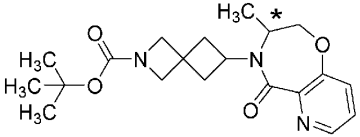
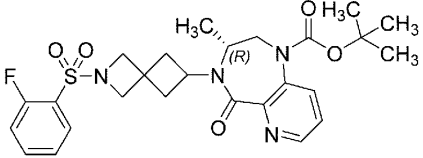
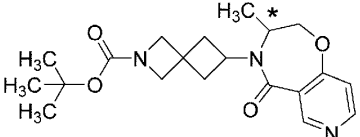
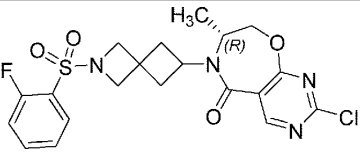
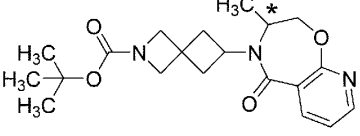
MS(ESI) m/z: 499 [M+H]⁺

[0169] 実施例2~7:

対応する原料化合物を実施例1と同様にして処理して、下記表1に記載の化合物を得た。但し、図中の*はラセミ炭素を表す。以下の表においても同様である。

[0170]

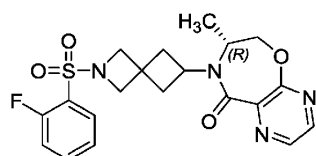
[表1]

実施例	構造式	物性値等
2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 432 [M+H] ⁺
3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 374 [M+H] ⁺
4		MS (ESI) m/z : 531 [M+H] ⁺
5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 374 [M+H] ⁺
6		MS (ESI) m/z : 467/469 [M+H] ⁺
7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 374 [M+H] ⁺

[0171] 実施例 8

(7R) - 8 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロピラジノ [2 , 3 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 9 - オンの製造

[化33]



[0172] (1) 3-クロロピラジーン-2-カルボン酸 432 mg の塩化メチレン 7 mL 混合物に、塩化オキサリル 0.280 mL、N, N-ジメチルホルムアミド 0.020 mL を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧濃縮することで、3-クロロピラジーン-2-カルボニルクロライドの粗生成物を得た。

(2) (2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-オール 307 mg、トリエチルアミン 0.65 mL、アセトニトリル 5.0 mL の混合物に、氷冷下、上記(1)で得た、3-クロロピラジーン-2-カルボニルクロライド全量、アセトニトリル 3.0 mL 混合物を加えた。反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.0 mL を加えた。反応混合物を室温で 70 分間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することで、3-クロロ-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]ピラジーン-2-カルボキサミドの粗生成物 425 mg を黄褐色粉末として得た。

(3) 上記(2)で得た 3-クロロ-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]ピラジーン-2-カルボキサミドの粗生成物 425 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 mL の混合物に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 35.3 mg を加え、氷冷下、40 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、

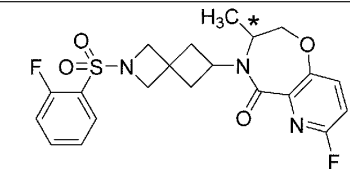
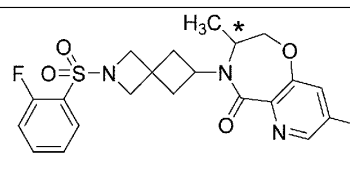
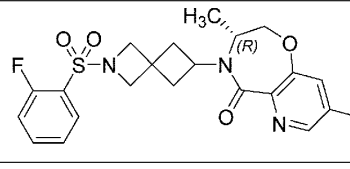
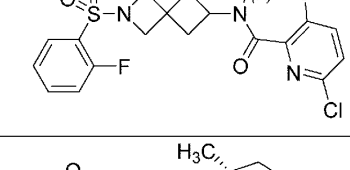
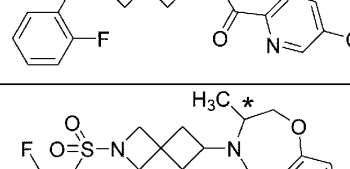
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝30／70～0／100）により精製した。フラクションを集めて濃縮した際、固体が析出したためヘキサンを加え、懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物258mg（収率2工程64%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 433 [M+H]⁺

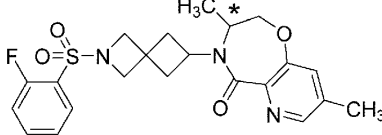
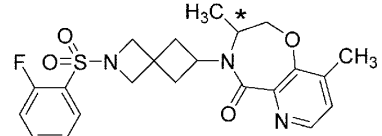
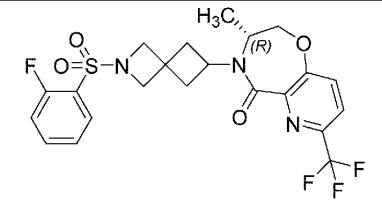
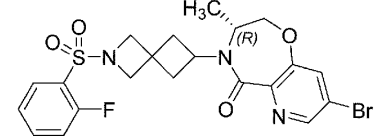
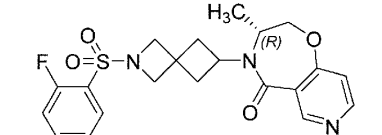
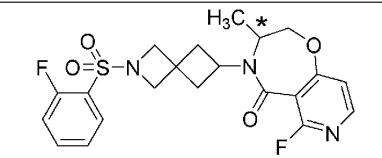
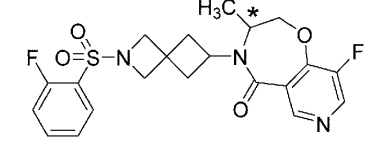
[0173] 実施例9～39：

対応する原料化合物を実施例8と同様にして処理して、下記表2に記載の化合物を得た。

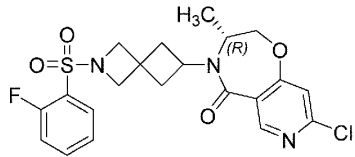
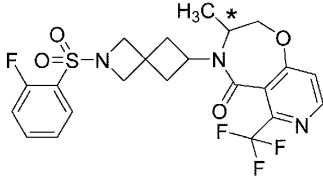
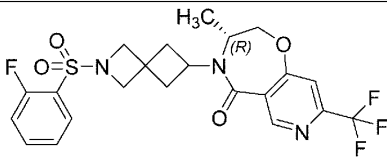
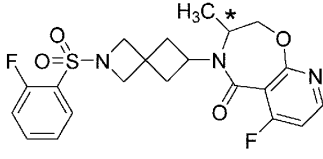
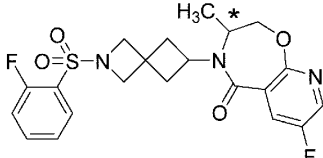
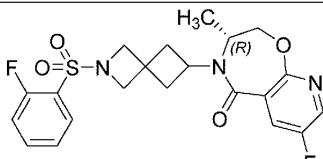
[表2-1]

実施例	構造式	物性値等
9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
10	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
11		MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
12		MS (ESI) m/z ; 466/468 $[M+H]^+$
13		MS (ESI) m/z ; 466/468 $[M+H]^+$
14	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$

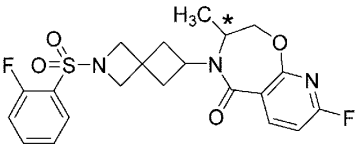
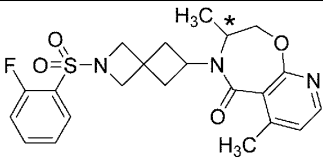
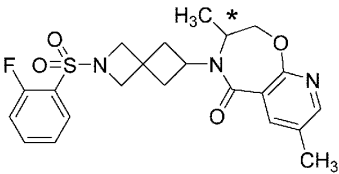
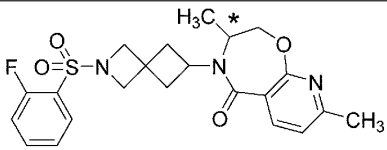
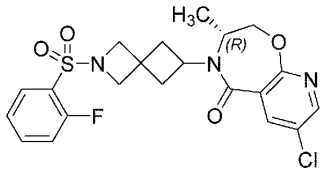
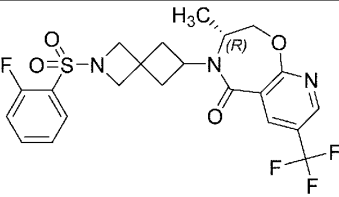
[表2-2]

1 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$
1 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$
1 7		MS (ESI) m/z ; 500 $[M+H]^+$
1 8		MS (ESI) m/z ; 510/512 $[M+H]^+$ +
1 9		MS (ESI) m/z ; 432 $[M+H]^+$
2 0	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
2 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$

[表2-3]

2 2		MS (ESI) m/z ; 466/468 $[M+H]^+$
2 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 500 $[M+H]^+$
2 4		MS (ESI) m/z ; 500 $[M+H]^+$
2 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
2 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
2 7		MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$

[表2-4]

28	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
29	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$
30	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$
31	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$
32	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 466/468 $[M+H]^+$
33	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 500 $[M+H]^+$

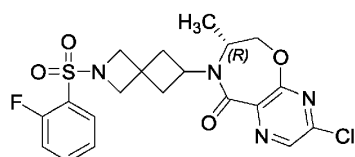
[表2-5]

3 4		MS (ESI) m/z ; 466/468 $[M+H]^+$
3 5		MS (ESI) m/z ; 516 $[M+H]^+$
3 6		MS (ESI) m/z ; 484/486 $[M+H]^+$
3 7		MS (ESI) m/z ; 524/526 $[M+H]^+$
3 8		MS (ESI) m/z ; 432 $[M+H]^+$
3 9		MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$

[0174] 実施例 40

(7R)-3-クロロ-8-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-6,7-ジヒドロピラジノ[2,3-f][1,4]オキサゼピン-9-オンの製造

[化34]



[0175] (1) 3, 5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸 91.6 mg の塩化メチレン 16 mL 混合物に、塩化オキサリル 0.530 mL、N, N-ジメチルホルムアミド 0.020 mL を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧濃縮することで、3, 5-ジクロロピラジン-2-カルボニルクロライドの粗生成物を得た。

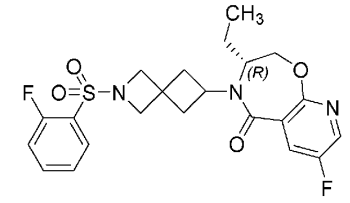
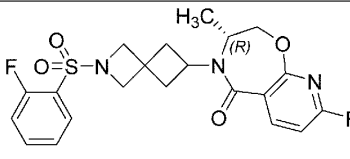
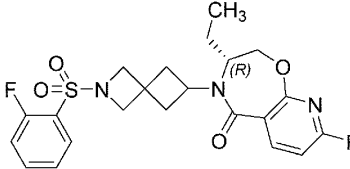
(2) (2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-オール 525 mg、トリエチルアミン 1.20 mL、アセトニトリル 15.0 mL の混合物に、氷冷下、上記(1)で得た、3, 5-ジクロロピラジン-2-カルボニルクロライド粗生成物、アセトニトリル 5.0 mL 混合物を加えた。反応混合物を室温で 50 分間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 13.0 mL を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、飽和食塩水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝25／75～0／100）により精製した。フラクションを集めて減圧濃縮した後、得られた残渣を、ジイソプロピルエーテル：ヘキサン＝2：3 の混合溶媒 25 mL で懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物 54.4 mg（収率 73%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 467/469 $[M+H]^+$

[0176] 実施例 41～43：

対応する原料化合物を実施例 40 と同様にして処理して、下記表 3 に記載の化合物を得た。

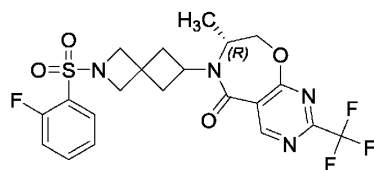
[表3]

実施例	構造式	物性値等
4 1		MS (ESI) m/z : 464 $[M+H]^+$
4 2		MS (ESI) m/z : 450 $[M+H]^+$
4 3		MS (ESI) m/z : 464 $[M+H]^+$

[0177] 実施例 4 4

(7 R) - 6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 7 , 8 - ジヒドロピリミド [5 , 4 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - オンの製造

[化35]



[0178] (1) 4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - カルボン酸 5 2 6 m g の塩化メチレン 8 . 0 m L 混合物に、塩化オキサリル 0 . 3 0 0 m L 、 N , N - ジメチルホルムアミド 0 . 0 0 6 m L を加えた。反応混合物を室温で 3 . 5 時間攪拌した後、減圧濃縮することで、4 - クロロ - 2 - (

トリフルオロメチル) ピリミジン-5-カルボニルクロライドの粗生成物を得た。

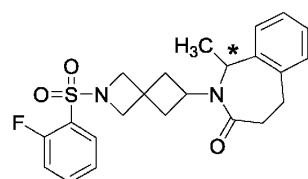
(2) (2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-オール 770 mg、トリエチルアミン 1.20 mL、テトラヒドロフラン 6.0 mL の混合物に、氷冷下、上記(1)で得た、4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニルクロライドの粗生成物、テトラヒドロフラン 4.0 mL 混合物を加えた。反応混合物を室温で 2.5 時間攪拌した後、クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで 2 度抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~20/80)により精製後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~25/75)することで、標題化合物 57.8 mg (収率 4.9%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 501 [M+H]⁺

[0179] 実施例 45

2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-2-ベンザゼピン-3-オン]の製造

[化36]



ラセミ体

[0180] 6-(1-メチル-3-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-2-ベンザゼピン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルバミン酸

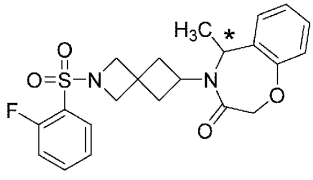
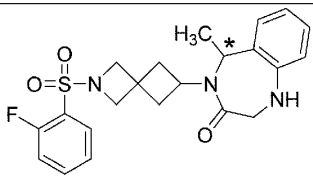
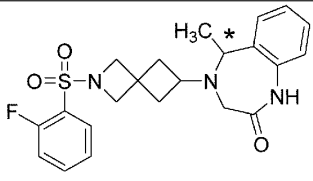
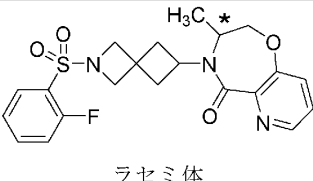
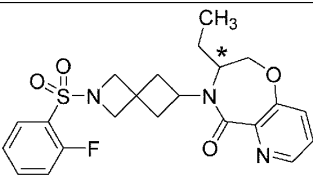
tert-ブチル 28.2 mg、塩化メチレン 1 mL の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 0.018 mL を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣に、塩化メチレン 1 mL、2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド 23 mg、トリエチルアミン 0.050 mL を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 2 度抽出した。有機層をあわせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～0／100）により精製し、標題化合物 258 mg（収率 2 工程 37%）を淡黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 429 [M+H]⁺

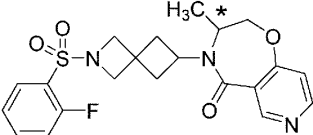
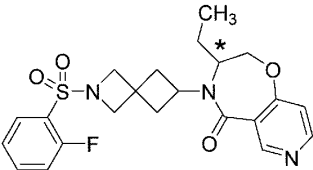
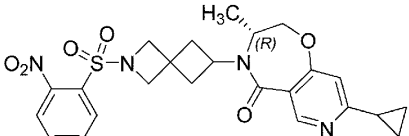
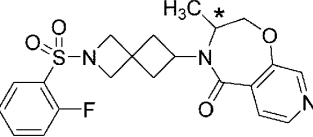
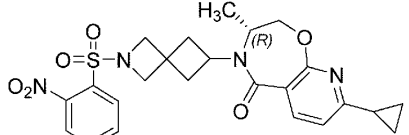
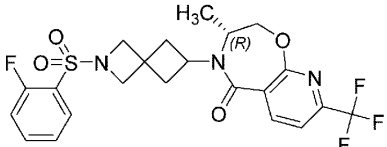
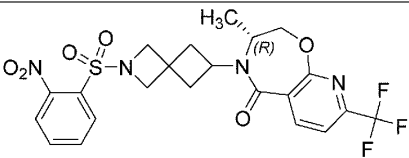
[0181] 実施例 46～69 :

対応する原料化合物を実施例 45 と同様にして処理して、下記表 4 に記載の化合物を得た。

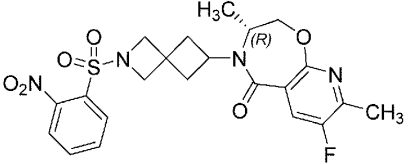
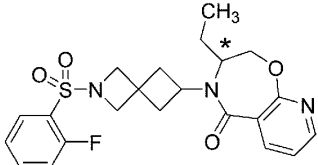
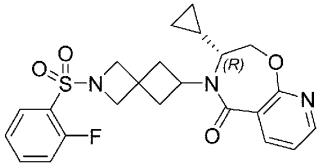
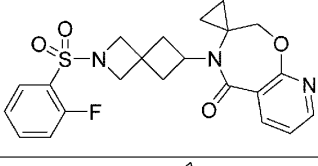
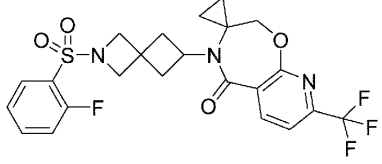
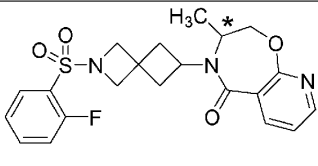
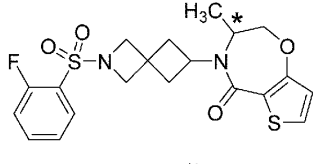
[表4-1]

実施例	構造式	物性値等
4 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 431 [M+H] ⁺
4 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 430 [M+H] ⁺
4 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 430 [M+H] ⁺
4 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 432 [M+H] ⁺
5 0	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 [M+H] ⁺

[表4-2]

5 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 432 $[M+H]^+$
5 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$
5 3		MS (ESI) m/z ; 499 $[M+H]^+$
5 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 432 $[M+H]^+$
5 5		MS (ESI) m/z ; 499 $[M+H]^+$
5 6		MS (ESI) m/z ; 500 $[M+H]^+$
5 7		MS (ESI) m/z ; 527 $[M+H]^+$

[表4-3]

5 8		MS (ESI) m/z ; 491 [M+H] ⁺
5 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 446 [M+H] ⁺
6 0		MS (ESI) m/z ; 458 [M+H] ⁺
6 1		MS (ESI) m/z ; 444 [M+H] ⁺
6 2		MS (ESI) m/z ; 512 [M+H] ⁺
6 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 432 [M+H] ⁺
6 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 437 [M+H] ⁺

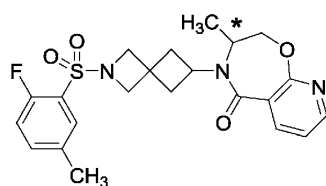
[表4-4]

6 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 416 $[M+H]^+$
6 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 416 $[M+H]^+$
6 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 484 $[M+H]^+$
6 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 470 $[M+H]^+$
6 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 430 $[M+H]^+$

[0182] 実施例 70

4-〔2-〔2-フルオロ-5-メチル-フェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド〔3,2-f〕〔1,4〕オキサゼピン-5-オンの製造

[化37]



ラセミ体

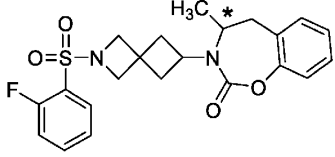
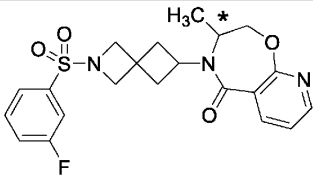
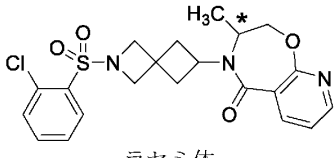
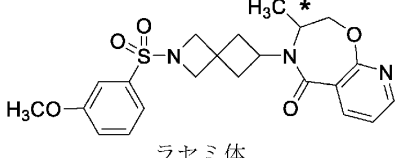
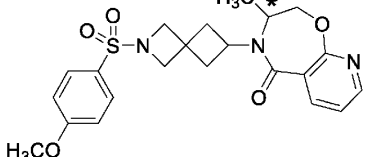
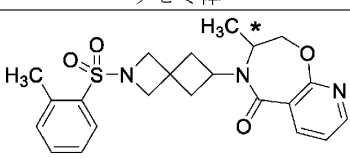
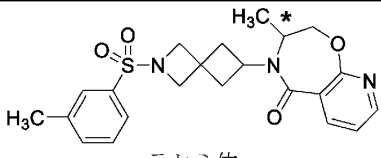
[0183] 4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン-2)ベンゼンスルホニルクロライド 17.4 mg、2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホニルクロライド 17.7 mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.0638 mL、クロロホルム 1 mL 混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣にジメチルスルホキシド、メタノールを加え、逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル = 30／70～0／100）で精製することにより、標題化合物 26.9 mg（収率 69%）を得た。

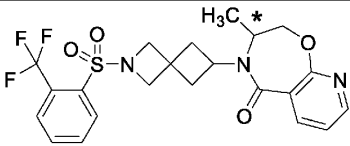
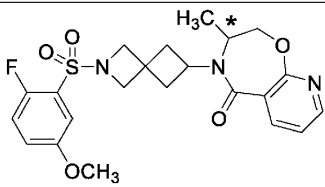
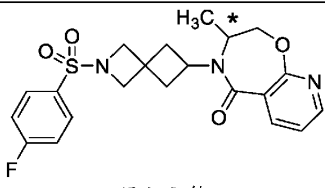
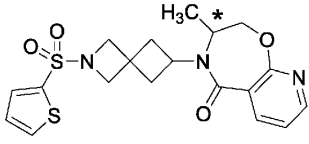
MS (ESI) m/z : 446 [M+H]⁺

[0184] 実施例 71～81：

対応する原料化合物を実施例 70 と同様にして処理して、下記表 5 に記載の化合物を得た。

[表5]

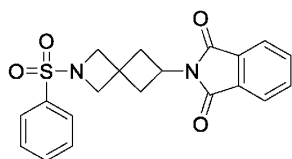
実施例	構造式	物性値等
7 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 431 [M+H] ⁺
7 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 432 [M+H] ⁺
7 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 448 [M+H] ⁺
7 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 444 [M+H] ⁺
7 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 444 [M+H] ⁺
7 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 428 [M+H] ⁺
7 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 428 [M+H] ⁺

7 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 482 [M+H] ⁺
7 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 462 [M+H] ⁺
8 0	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 432 [M+H] ⁺
8 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 420 [M+H] ⁺

[0185] 実施例 8 2

2-〔2-(ベンゼンスルホニル)-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕イソインドリン-1,3-ジオンの製造

[化38]



[0186] 100 mL ナスフラスコに 6-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル 670 mg をはかりとり、ジクロロメタン 6.0 mL を加えた。次いでトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 672 mg を加え室温下で 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより 2-(2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル)イソインドリン-1,3-ジオン トリフル

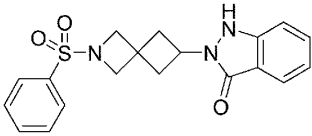
オロメタンスルホン酸塩の粗生成物 917 mg を無色固体として得た。得られた粗生成物 917 mg を 100 mL ナスフラスコにはかりとり、ジクロロメタン 7.0 mL およびトリエチルアミン 980 μ L を加えた。次いでベンゼンスルホン酸無水物 871 mg を加え室温下で 20 分間攪拌した。反応液に飽和重曹水および酢酸エチルを加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた淡黄色油状物 0.86 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～65／35）で精製することにより標題化合物 649 mg（収率 2 工程 87%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 383 $[M+H]^+$

[0187] 実施例 83 :

対応する原料化合物を実施例 82 と同様にして処理して、下記表 6 に記載の化合物を得た。

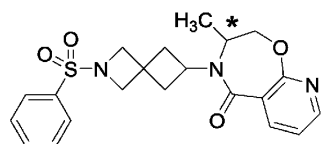
[表6]

実施例	構造式	物性値等
83		MS (ESI) m/z : 370 $[M+H]^+$

[0188] 実施例 84

4-[2-(ベンゼンスルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オンの製造

[化39]



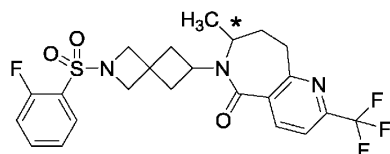
ラセミ体

[0189] 4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン) 25 mg、ベンゼンスルホン酸無水物 32.7 mg、クロロホルム 1 mL 混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮した後、メタノールを加え、逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 70/30 ~ 40/60) で精製することにより、標題化合物 24.3 mg (収率 64%) を得た。

MS (ESI) m/z : 414 [M+H]⁺

[0190] 実施例 85

6-[[2-((2-フルオロフェニル)スルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オンの製造
[化40]



ラセミ体

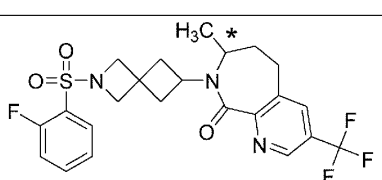
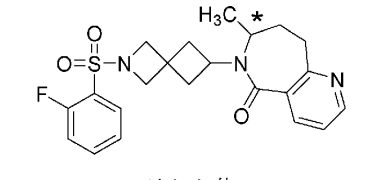
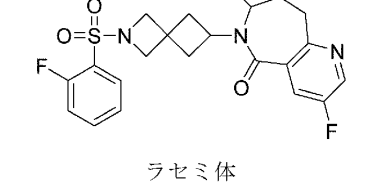
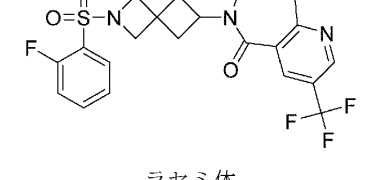
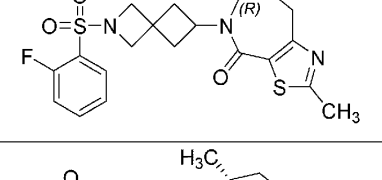
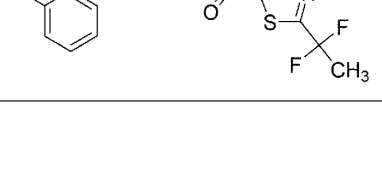
[0191] 6-[[2-((2-フルオロフェニル)スルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オン 175 mg、10%パラジウム炭素 80 mg、エタノール 6.0 mL、テトラヒドロフラン 1.5 mL を量りとり、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、不溶物をセライト濾過により除き、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 50/50) により精製することで、標題化合物 160.4 mg (収率 91%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 498 [M+H]⁺

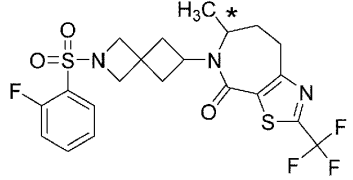
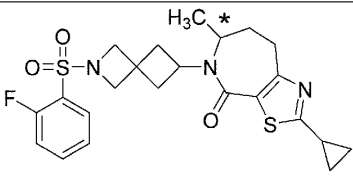
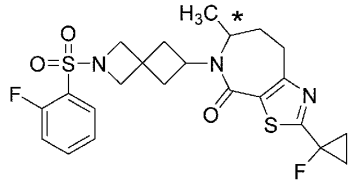
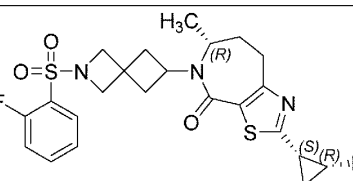
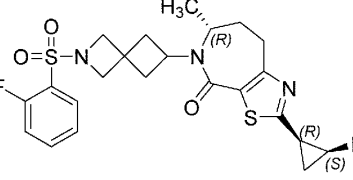
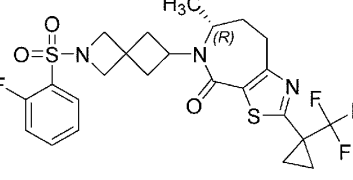
[0192] 実施例 86 ~ 108 :

対応する原料化合物を実施例 8 5 と同様にして処理して、下記表 7 に記載の化合物を得た。

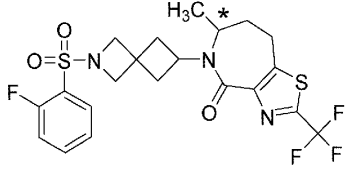
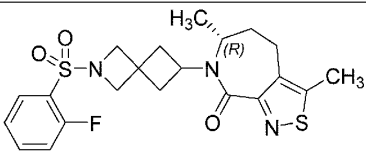
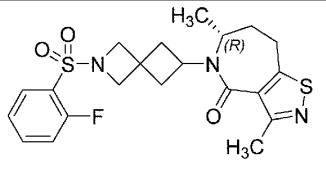
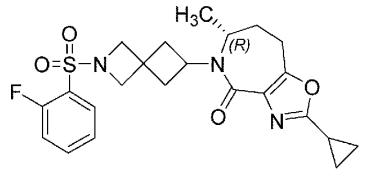
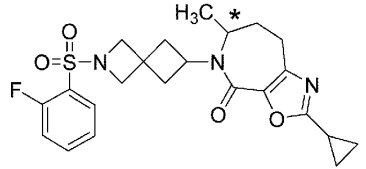
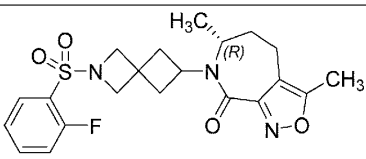
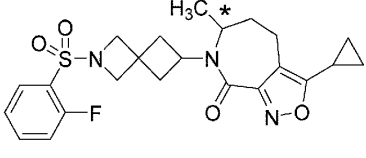
[表7-1]

実施例	構造式	物性値等
8 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 498 $[M+H]^+$
8 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 430 $[M+H]^+$
8 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 448 $[M+H]^+$
8 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 498 $[M+H]^+$
9 0	 (R)	MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
9 1	 (R)	MS (ESI) m/z ; 500 $[M+H]^+$

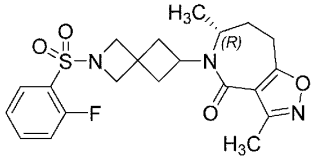
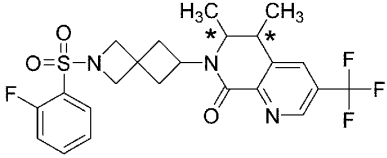
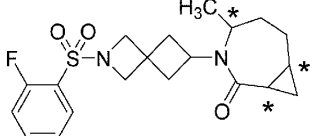
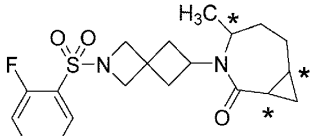
[表7-2]

9 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 504 $[M+H]^+$
9 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 476 $[M+H]^+$
9 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 494 $[M+H]^+$
9 5		MS (ESI) m/z ; 494 $[M+H]^+$
9 6		MS (ESI) m/z ; 494 $[M+H]^+$
9 7		MS (ESI) m/z ; 544 $[M+H]^+$

[表7-3]

9 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 504 $[M+H]^+$
9 9		MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
1 0 0		MS (ESI) m/z ; 450 $[M+H]^+$
1 0 1		MS (ESI) m/z ; 460 $[M+H]^+$
1 0 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 460 $[M+H]^+$
1 0 3		MS (ESI) m/z ; 434 $[M+H]^+$
1 0 4		MS (ESI) m/z ; 460 $[M+H]^+$

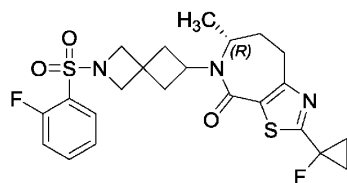
[表7-4]

105		MS (ESI) m/z ; 434 [M+H] ⁺
106	 cis, ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 498 [M+H] ⁺
107	 相対立体配置 (1S*, 4S*, 7R*), ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 393 [M+H] ⁺
108	 相対立体配置 (1S*, 4R*, 7R*), ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 393 [M+H] ⁺

[0193] 実施例 109

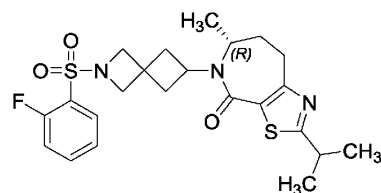
(6R) - 2 - (1-フルオロシクロプロピル) - 5 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - 6-メチル - 7, 8-ジヒドロ - 6H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン - 4-オン

[化41]



および実施例 110

(6R) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 2 - イソプロピル - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オンの製造 [化42]



[0194] 100 mL ナスフラスコに (6R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 6 H - チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン 175 mg をはかりとり、テトラヒドロフラン 1.0 mL およびエタノール 4.0 mL を加え溶解した。次いで 10% パラジウム炭素 (タイプ M₁ 含水) 90.1 mg を加え、水素雰囲気下室温で 135 分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え希釈した後、セライトろ過した。クロロホルムで洗浄後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた 0.17 g の淡黄色アモルファス状固体を逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 60 / 40 ~ 50 / 50) で精製することにより、(6R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン 127 mg (収率 72%) を得た。

MS (ESI) m/z : 494 [M+H]⁺

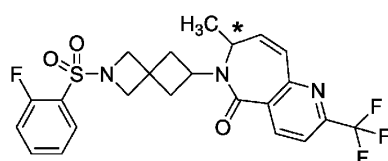
同時に (6R) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 2 - イソプロピル - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン 19.3 mg (収率 11%) を得た。

MS (ESI) m/z : 478 $[M+H]^+$

[0195] 実施例 111

6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-2-(トリフルオロメチル)-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オンの製造

[化43]



ラセミ体

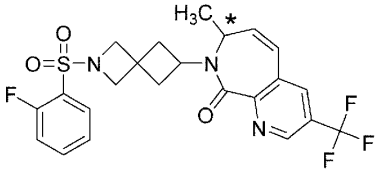
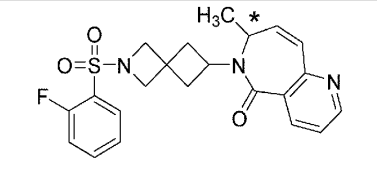
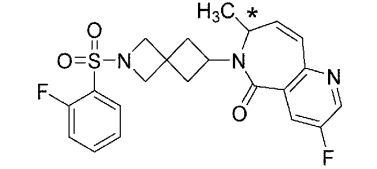
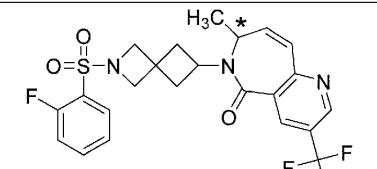
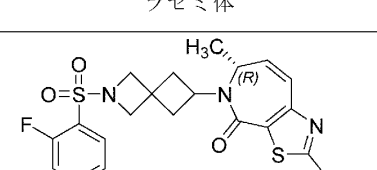
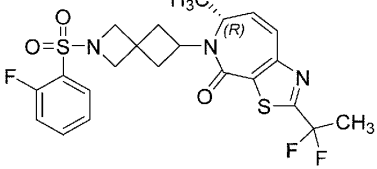
[0196] N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-(1-メチルアリル)-2-ビニル-ピリジン-3-カルボキサミド 346 mg、第二世代 Grubbs 触媒 40 mg、トルエン 6.0 mL の混合物を 60℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物に第二世代 Grubbs 触媒 19.8 mg を加え、60℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、セライトおよびシリカゲル濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～60／40）することで、標題化合物 262.3 mg を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 496 $[M+H]^+$

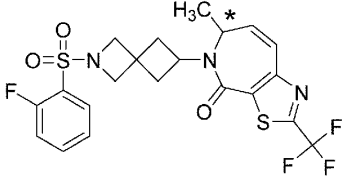
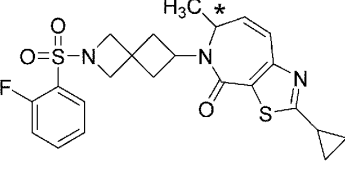
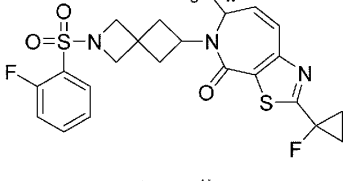
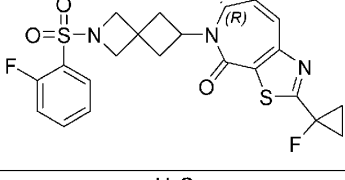
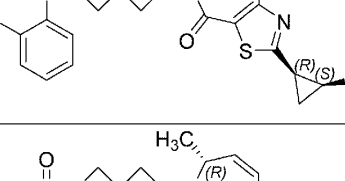
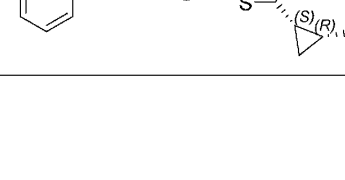
[0197] 実施例 112～132：

対応する原料化合物を実施例 111 と同様にして処理して、下記表 8 に記載の化合物を得た。

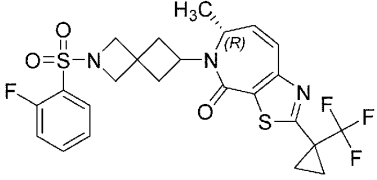
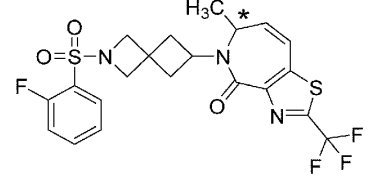
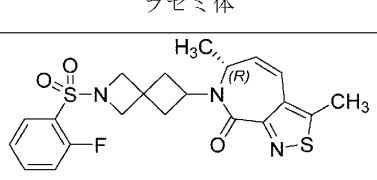
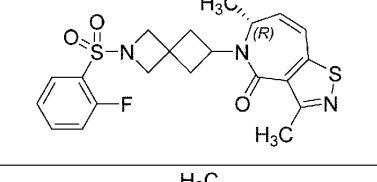
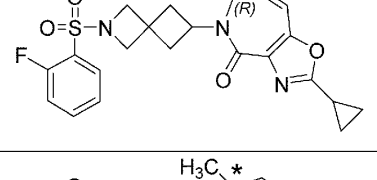
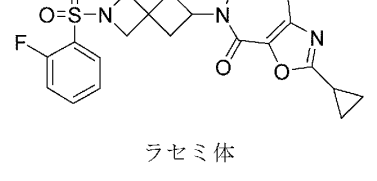
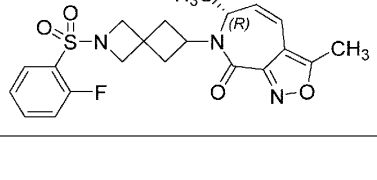
[表8-1]

実施例	構造式	物性値等
1 1 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 496 $[M+H]^+$
1 1 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 428 $[M+H]^+$
1 1 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 446 $[M+H]^+$
1 1 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 496 $[M+H]^+$
1 1 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 448 $[M+H]^+$
1 1 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 498 $[M+H]^+$

[表8-2]

1 1 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 502 $[M+H]^+$
1 1 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$
1 2 0	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 492 $[M+H]^+$
1 2 1		MS (ESI) m/z : 492 $[M+H]^+$
1 2 2		MS (ESI) m/z : 492 $[M+H]^+$
1 2 3		MS (ESI) m/z : 492 $[M+H]^+$

[表8-3]

1 2 4		MS (ESI) m/z ; 542 [M+H] ⁺
1 2 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 502 [M+H] ⁺
1 2 6		MS (ESI) m/z ; 448 [M+H] ⁺
1 2 7		MS (ESI) m/z ; 448 [M+H] ⁺
1 2 8		MS (ESI) m/z ; 458 [M+H] ⁺
1 2 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 458 [M+H] ⁺
1 3 0		MS (ESI) m/z ; 432 [M+H] ⁺

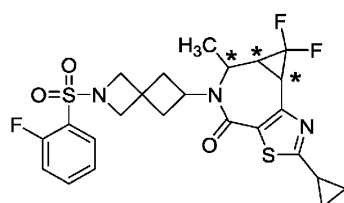
[表8-4]

1 3 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 458 $[M+H]^+$
1 3 2	 	MS (ESI) m/z ; 432 $[M+H]^+$

[0198] 実施例 1 3 3

(2 R*, 4 S*, 5 R*) - 10-シクロプロピル-3, 3-ジフルオロ-6-
- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3]
ヘプタン-6-イル] -5-メチル-9-チア-6, 11-ジアザトリシク
ロ [6. 3. 0. 02. 4] ウンデカー-1 (8), 10-ジェン-7-オン
の製造

[化44]



相対立体配置 (2 R*, 4 S*, 5 R*) ラセミ体

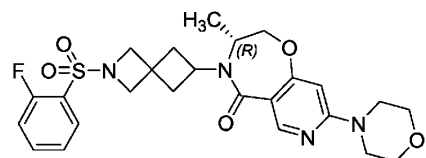
[0199] 100 mL ナスフラスコに2-シクロプロピル-5- [2- (2-フルオ
ロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル]
-6-メチル-6H-チアゾロ [5, 4-c] アゼピン-4-オン128 m
gをはかりとり、テトラヒドロフラン4.0 mLを加えた。次いでヨウ化ナ
トリウム15.9 mg、(トリフルオロメチル) トリメチルシラン120 μ
Lを加え、110分間加熱還流撹拌した。その後、(トリフルオロメチル)
トリメチルシラン180 μ Lを追加添加し、150分間加熱還流撹拌した。

次に、反応液をマイクロウェーブ反応用 5 mL 試験管に移し替え、テトラヒドロフラン 1.0 mL、ヨウ化ナトリウム 14.6 mg、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン 180 μ L を追加添加し、マイクロウェーブ反応装置を用いて 100°C で 1 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた 141 mg の黄褐色粘性油状物を逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 70/30 ~ 40/60) で精製することにより標題化合物 25.9 mg (収率 18%) を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 524 $[M+H]^+$

[0200] 実施例 134

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-モルホリノ-2,3-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オンの製造
[化45]



[0201] (3R)-8-クロロ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オン 100 mg、モルホリン 21 mg、ジシクロヘキシル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン 10 mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 6 mg、ナトリウム *tert*-ブトキシド 31 mg を 1,4-ジオキサン 1.5 mL に懸濁させ、外温 80°C にて 2 時間撹拌した後、外温 90°C にて 2 時間撹拌した。モルホリン 21 mg を追加して外温 90°C にて 2 時間撹拌した。反応液にジシクロヘキシル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン 10 mg、ト

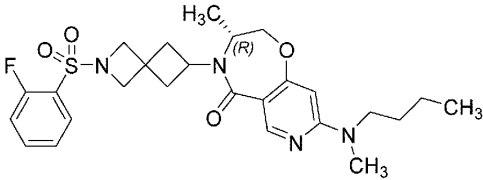
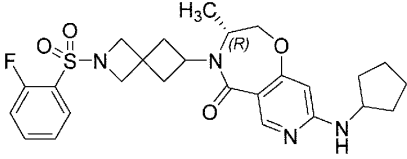
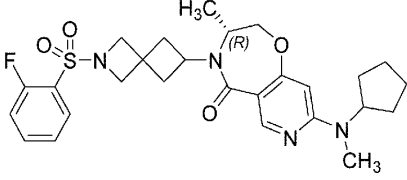
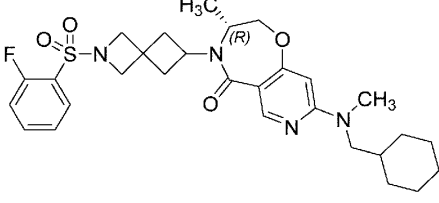
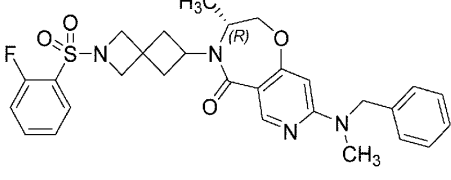
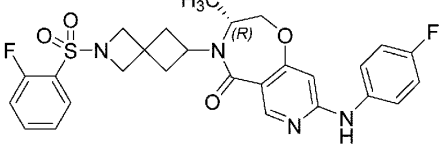
リス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム 6 mg を追加して外温 90℃にて 1 時間攪拌した。反応液にナトリウム *tert*-ブトキシド 3 mg を追加し、外温 90℃にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液及びクロロホルムを加えて抽出し、溶媒を留去し、逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）にて精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製することにより、標題化合物 32 mg（収率 29%）を無色粉末として得た。

MS（ESI）*m/z*：517 [M+H]⁺

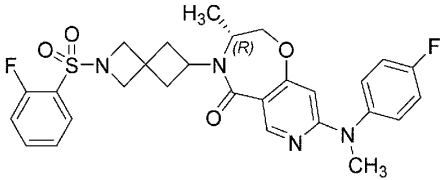
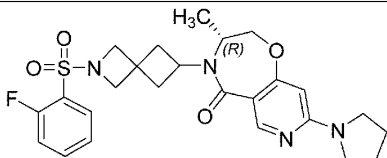
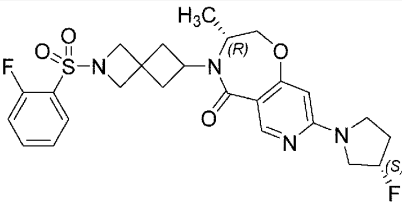
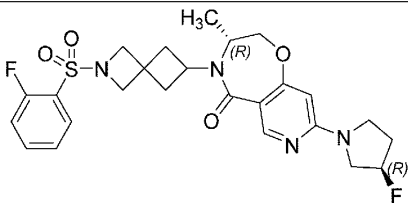
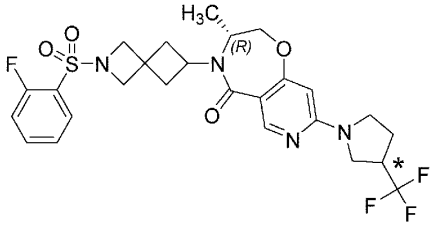
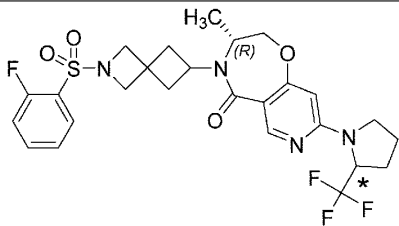
[0202] 実施例 135～161：

対応する原料化合物を実施例 134 と同様にして処理して、下記表 9 に記載の化合物を得た。

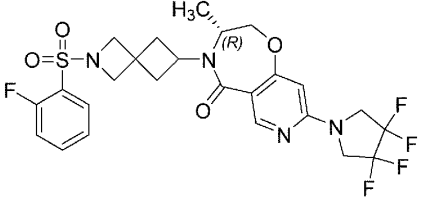
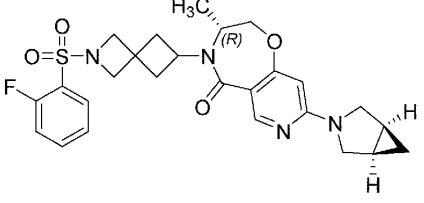
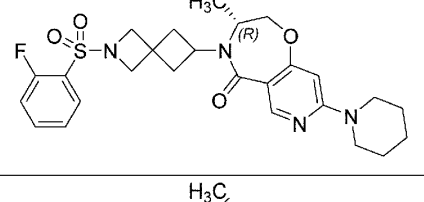
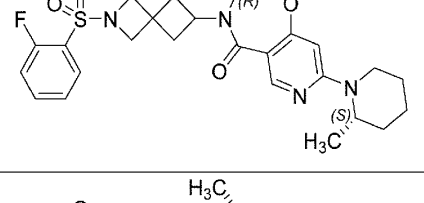
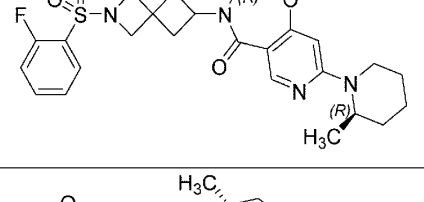
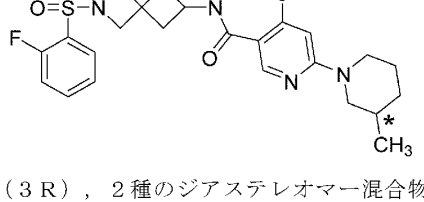
[表9-1]

実施例	構造式	物性値等
1 3 5		MS (ESI) m/z ; 517 $[M+H]^+$
1 3 6		MS (ESI) m/z ; 515 $[M+H]^+$
1 3 7		MS (ESI) m/z ; 529 $[M+H]^+$
1 3 8		MS (ESI) m/z ; 557 $[M+H]^+$
1 3 9		MS (ESI) m/z ; 551 $[M+H]^+$
1 4 0		MS (ESI) m/z ; 541 $[M+H]^+$

[表9-2]

1 4 1		MS (ESI) m/z ; 555 $[M+H]^+$
1 4 2		MS (ESI) m/z ; 501 $[M+H]^+$
1 4 3		MS (ESI) m/z ; 519 $[M+H]^+$
1 4 4		MS (ESI) m/z ; 519 $[M+H]^+$
1 4 5	 (3 R) , 2 種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z ; 569 $[M+H]^+$
1 4 6	 (3 R) , 2 種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z ; 569 $[M+H]^+$

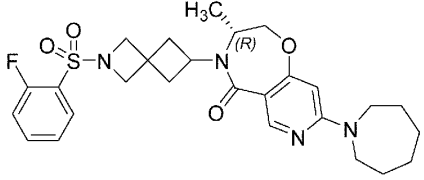
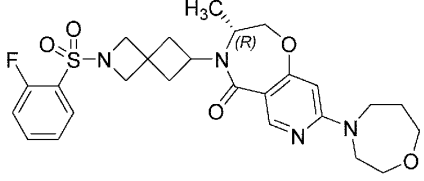
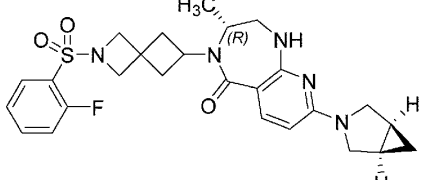
[表9-3]

1 4 7		MS (ESI) m/z ; 573 $[M+H]^+$
1 4 8		MS (ESI) m/z ; 513 $[M+H]^+$
1 4 9		MS (ESI) m/z ; 515 $[M+H]^+$
1 5 0		MS (ESI) m/z ; 529 $[M+H]^+$
1 5 1		MS (ESI) m/z ; 529 $[M+H]^+$
1 5 2	 (3 R) , 2 種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z ; 529 $[M+H]^+$

[表9-4]

1 5 3		MS (ESI) m/z ; 529 $[M+H]^+$
1 5 4		MS (ESI) m/z ; 545 $[M+H]^+$
1 5 5		MS (ESI) m/z ; 533 $[M+H]^+$
1 5 6		MS (ESI) m/z ; 551 $[M+H]^+$
1 5 7		MS (ESI) m/z ; 551 $[M+H]^+$
1 5 8		MS (ESI) m/z ; 530 $[M+H]^+$

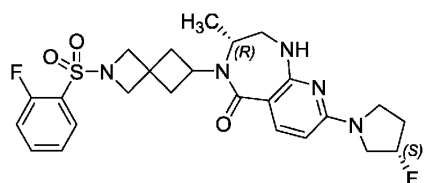
[表9-5]

1 5 9		MS (ESI) m/z ; 529 $[M+H]^+$
1 6 0		MS (ESI) m/z ; 531 $[M+H]^+$
1 6 1		MS (ESI) m/z ; 512 $[M+H]^+$

[0203] 実施例 1 6 2

(3 R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 8 - [(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オンの製造

[化46]



[0204] (3 R) - 8 - クロロ - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [3 , 4 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - オン 8 8 m g 、 (3 S) - 3 - フルオロピロリジン塩酸塩 3 7 m g 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム 2 8 m g 、 ジシクロヘキシル - [2 - (2 , 4

、6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン22mg、ナトリウムt-ブトキシド57mgを1,4-ジオキサン2mLに懸濁させ、90℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=60/40~20/80)にて精製した。これを再度NHシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=60/40~30/70)することで標題化合物の粗生成物を得た。

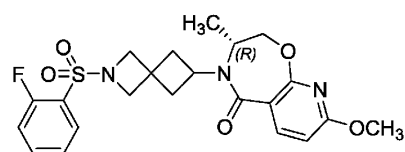
また、ベンジル (3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-8-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-3-メチル-5-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-1-カルボキシラートを含む粗生成物を得た。これにメタノール2mL、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液2mLを加え、70℃にて2.5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を先のカラムクロマトグラフィーによる精製で得られた標題化合物の粗生成物と合わせて再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=60/40~30/70)にて精製することで、標題化合物13mg(収率17%)を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 518 [M+H]⁺

[0205] 実施例163

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-8-メトキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン

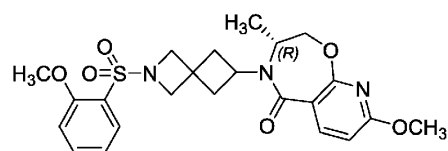
[化47]



および実施例 164

(3R) - 8 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - オンの製造

[化48]



[0206] (3R) - 8 - クロロ - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - オン 77.8 mg をメタノール 1.6 mL に溶解させ、ナトリウムメトキシド (5 mol / L メタノール溶液) 47.8 μ L を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物にナトリウムメトキシド (5 mol / L メタノール溶液) 31.9 μ L を追加し、0.5 時間加熱還流した。常温に冷却し、反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 ~ 33 / 67 ~ 25 / 75) にて精製することにより、(3R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 5 - オン 45.7 mg (収率 62%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$

同時に (3R) - 8 - メトキシ - 4 - [2 - (2 - メトキシフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン 14. 1 mg (収率 19%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$

[0207] 実施例 165 ~ 166 :

対応する原料化合物を実施例 163 および 164 と同様にして処理して、下記表 10 に記載の化合物を得た。

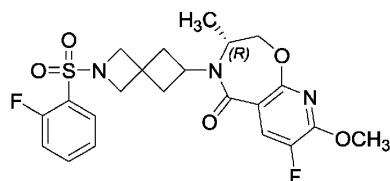
[表10]

実施例	構造式	物性値等
165		MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$
166		MS (ESI) m/z : 463 $[M+H]^+$

[0208] 実施例 167

(3R) - 7 - フルオロ - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 8 - メトキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オンの製造

[化49]



[0209] (1) 50 mL ナスフラスコに 2, 6-ジクロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボン酸 403 mg をはかりとり、ジクロロメタン 7 mL を加えた。次いで塩化オキサリル 175 μ L、N, N-ジメチルホルムアミド 20 μ L を加え、室温下で 75 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより 2, 6-ジクロロ-5-フルオロ-ピリジン-3-カルボン酸クロリドの粗生成物を得た。

(2) (1) で得られた粗生成物を 50 mL ナスフラスコ中でアセトニトリル 9.0 mL に溶解し、(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-オール 206 mg およびトリエチルアミン 350 μ L を加え、室温下で 100 分間攪拌した。その後、反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 mL を加え、室温下で 80 分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと飽和重曹水および飽和食塩水を加え、有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた残渣 0.40 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝65／35～30／70）で精製することにより、2, 6-ジクロロ-5-フルオロ-N-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]ピリジン-3-カルボキサミド 260 mg（収率 2 工程 80%）を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 520 [M+H]⁺

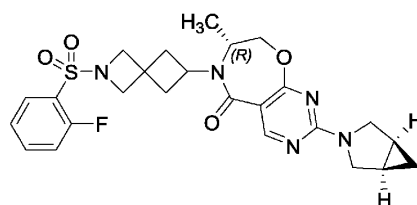
(3) 100 mL ナスフラスコに (2) で得られた 2, 6-ジクロロ-5-フルオロ-N-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]ピリジン-3-カルボキサミド 259 mg をはかりとり、N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 mL を加えた。氷冷下、水素化ナトリウム（60%）26.0 mg を加え氷冷下 1 時間攪拌した後、水素化ナト

リウム（60％）23.7 mgを追加添加し、氷冷下45分間撹拌した。次いでメタノール100 μ Lを加え氷冷下15分間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた淡黄色油状物0.35 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～25／75）で精製することにより104 mgの無色油状物を得た。これを逆相HPLC（溶媒：10 mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）で再度精製することにより標題化合物76.1 mg（収率32％）を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 480 [M+H]⁺

[0210] 実施例168

(7R)-2-[(1S*, 5R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オンの製造
[化50]



[0211] (7R)-2-クロロ-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オン50 mg、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩16 mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン46 μ LをN,N-ジメチルホルムアミド1 mLに溶解させ、室温にて0.5時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥

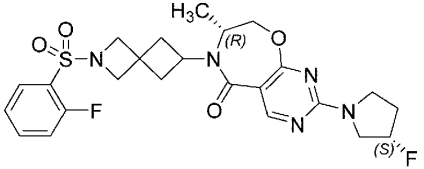
後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～０／１００）にて精製することにより、標題化合物４２ｍｇ（収率９１％）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 514 $[M+H]^+$

[0212] 実施例１６９：

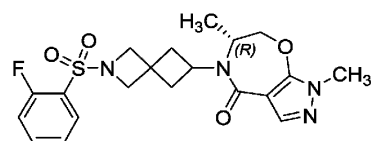
対応する原料化合物を実施例１６８と同様にして処理して、下記表１１に記載の化合物を得た。

[表11]

実施例	構造式	物性値等
169		MS (ESI) m/z ; 520 $[M+H]^+$

[0213] 実施例１７０

（６Ｒ）－５－〔２－（２－フルオロフェニル）スルホニル－２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕－１，６－ジメチル－６，７－ジヒドロピラゾロ〔４，３－ｆ〕〔１，４〕オキサゼピン－４－オンの製造
[化51]



[0214] （１）５－〔（２Ｒ）－２－〔〔２－（２－フルオロフェニル）スルホニル－２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕アミノ〕プロポキシ〕－１－メチル－ピラゾール－４－カルボン酸エチル 750 mg のエタノール 4.70 mL およびテトラヒドロフラン 4.70 mL 混合物に、１ N 水酸化ナトリウム水溶液 4.70 mL を加えた。反応混合物を 70℃ で 2 時間攪拌し

た。室温まで冷却した後に溶媒を減圧留去することで5-[(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロポキシ]-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸ナトリウムの粗精製物を得た。

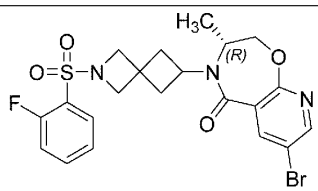
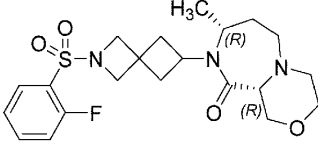
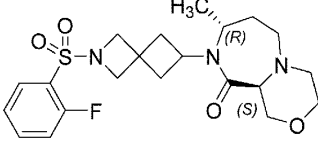
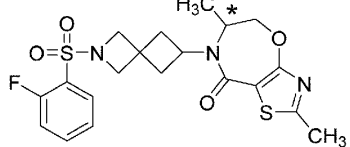
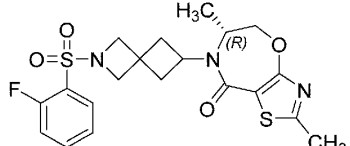
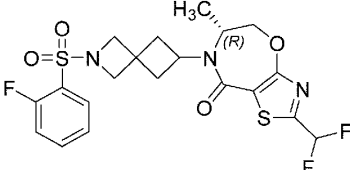
(2) 上記(1)で得た粗精製物のN,N-ジメチルホルムアミド10mL混合物にHATU890mgおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.410mLを加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒: 酢酸エチル/メタノール=100/0~95/5)により精製した。フラクションを集めて濃縮した際、固体が析出したため酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒(4:6)を加え、懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物301mg(収率2工程44%)を無色粉末として得た。

MS(ESI) m/z: 435 [M+H]⁺

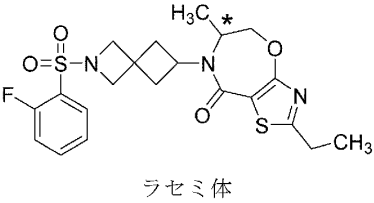
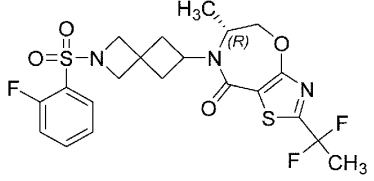
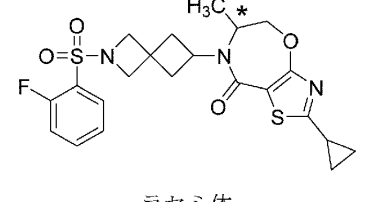
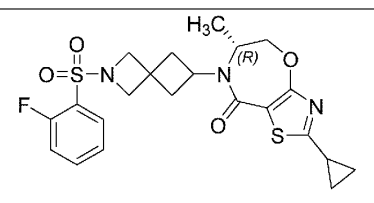
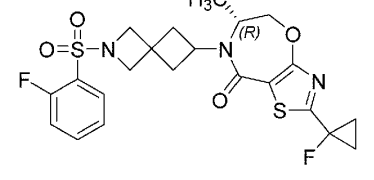
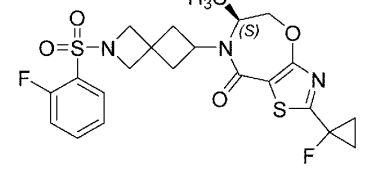
[0215] 実施例171~233:

対応する原料化合物を実施例170と同様にして処理して、下記表12に記載の化合物を得た。

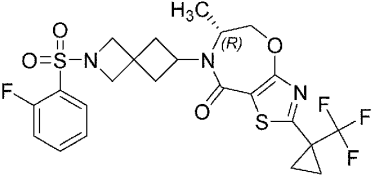
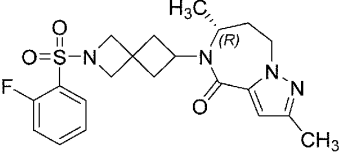
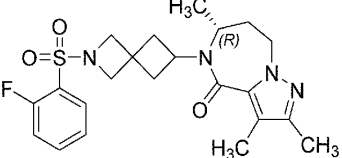
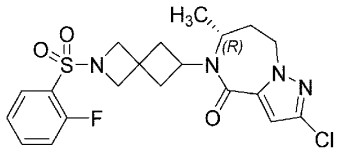
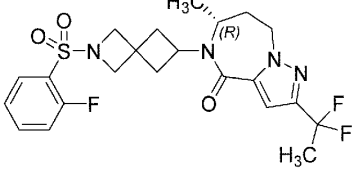
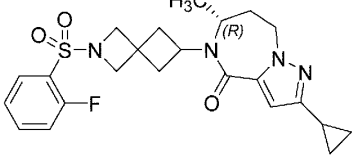
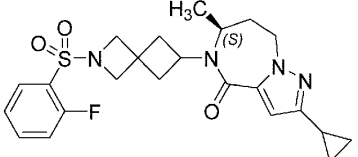
[表12-1]

実施例	構造式	物性値等
171		MS (ESI) m/z ; 510/512 $[M+H]^+$
172		MS (ESI) m/z ; 438 $[M+H]^+$
173		MS (ESI) m/z ; 438 $[M+H]^+$
174	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 452 $[M+H]^+$
175		MS (ESI) m/z ; 452 $[M+H]^+$
176		MS (ESI) m/z ; 488 $[M+H]^+$

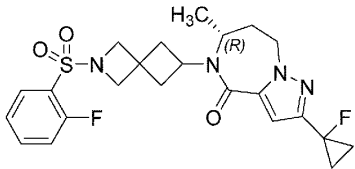
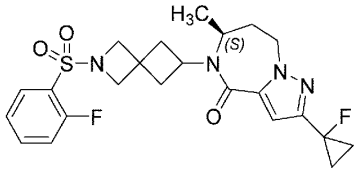
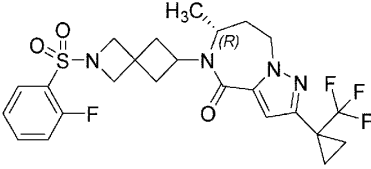
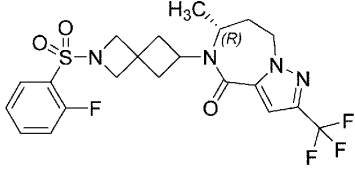
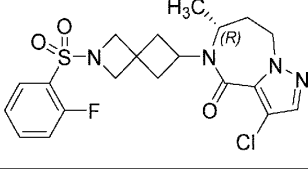
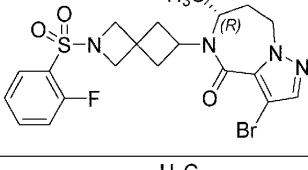
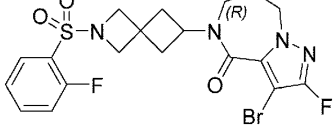
[表12-2]

1 7 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 466 [M+H] ⁺
1 7 8	 MS (ESI) m/z; 502 [M+H]⁺	
1 7 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 478 [M+H] ⁺
1 8 0	 MS (ESI) m/z; 478 [M+H]⁺	
1 8 1	 MS (ESI) m/z; 496 [M+H]⁺	
1 8 2	 MS (ESI) m/z; 496 [M+H]⁺	

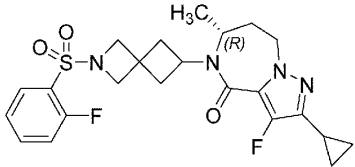
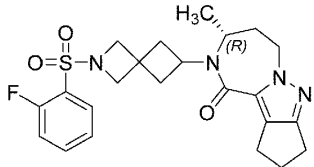
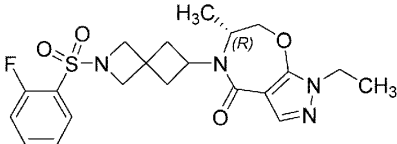
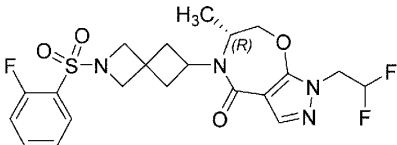
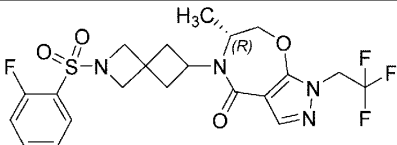
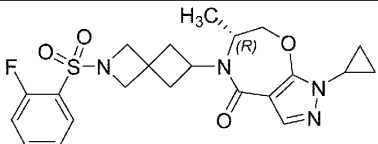
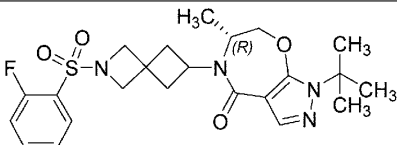
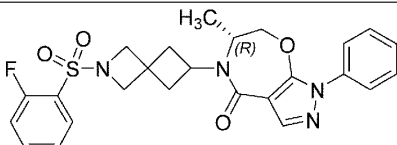
[表12-3]

1 8 3		MS (ESI) m/z ; 546 [M+H] ⁺
1 8 4		MS (ESI) m/z ; 433 [M+H] ⁺
1 8 5		MS (ESI) m/z ; 447 [M+H] ⁺
1 8 6		MS (ESI) m/z ; 453 [M+H] ⁺
1 8 7		MS (ESI) m/z ; 483 [M+H] ⁺
1 8 8		MS (ESI) m/z ; 459 [M+H] ⁺
1 8 9		MS (ESI) m/z ; 459 [M+H] ⁺

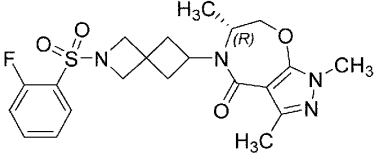
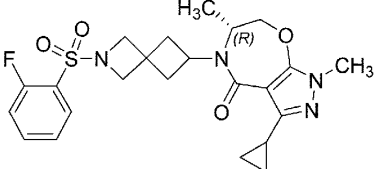
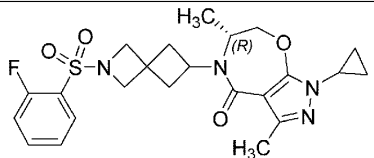
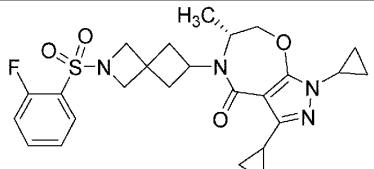
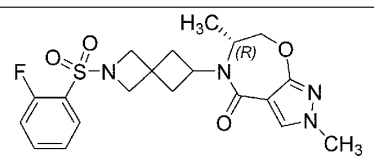
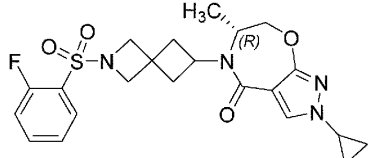
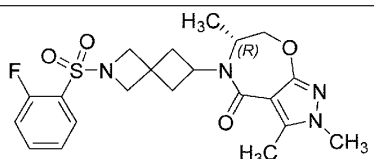
[表12-4]

1 9 0		MS (ESI) m/z : 477 [M+H] ⁺
1 9 1		MS (ESI) m/z : 477 [M+H] ⁺
1 9 2		MS (ESI) m/z : 527 [M+H] ⁺
1 9 3		MS (ESI) m/z : 487 [M+H] ⁺
1 9 4		MS (ESI) m/z : 453/455 [M+H] ⁺
1 9 5		MS (ESI) m/z : 497/499 [M+H] ⁺
1 9 6		MS (ESI) m/z : 515/517 [M+H] ⁺

[表12-5]

197		MS (ESI) m/z; 477 [M+H] ⁺
198		MS (ESI) m/z; 459 [M+H] ⁺
199		MS (ESI) m/z; 449 [M+H] ⁺
200		MS (ESI) m/z; 485 [M+H] ⁺
201		MS (ESI) m/z; 503 [M+H] ⁺
202		MS (ESI) m/z; 461 [M+H] ⁺
203		MS (ESI) m/z; 477 [M+H] ⁺
204		MS (ESI) m/z; 497 [M+H] ⁺

[表12-6]

2 0 5		MS (ESI) m/z; 449 [M+H] ⁺
2 0 6		MS (ESI) m/z; 475 [M+H] ⁺
2 0 7		MS (ESI) m/z; 475 [M+H] ⁺
2 0 8		MS (ESI) m/z; 501 [M+H] ⁺
2 0 9		MS (ESI) m/z; 435 [M+H] ⁺
2 1 0		MS (ESI) m/z; 461 [M+H] ⁺
2 1 1		MS (ESI) m/z; 449 [M+H] ⁺

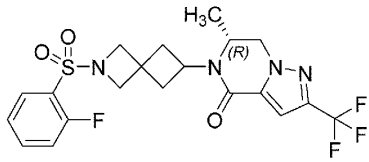
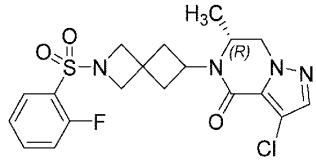
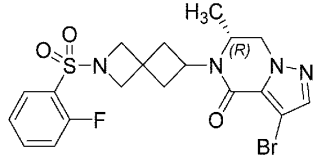
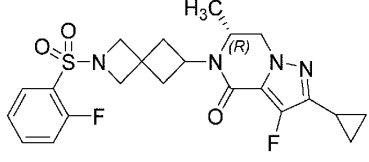
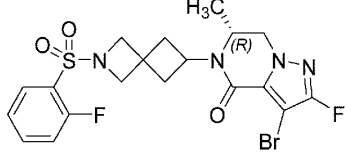
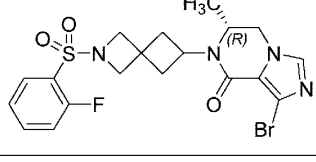
[表12-7]

2 1 2		MS (ESI) m/z : 513/515 $[M+H]^+$
2 1 4		MS (ESI) m/z : 497/499 $[M+H]^+$
2 1 5		MS (ESI) m/z : 497/499 $[M+H]^+$
2 1 6		MS (ESI) m/z : 511/513 $[M+H]^+$
2 1 7		MS (ESI) m/z : 422 $[M+H]^+$
2 1 8		MS (ESI) m/z : 436 $[M+H]^+$
2 1 9		MS (ESI) m/z : 478 $[M+H]^+$

[表12-8]

2 2 0		MS (ESI) m/z ; 462 [M+H] ⁺
2 2 1		MS (ESI) m/z ; 422 [M+H] ⁺
2 2 2		MS (ESI) m/z ; 422 [M+H] ⁺
2 2 3		MS (ESI) m/z ; 439/441 [M+H] ⁺
2 2 4		MS (ESI) m/z ; 469 [M+H] ⁺
2 2 5		MS (ESI) m/z ; 445 [M+H] ⁺
2 2 6		MS (ESI) m/z ; 463 [M+H] ⁺
2 2 7		MS (ESI) m/z ; 513 [M+H] ⁺

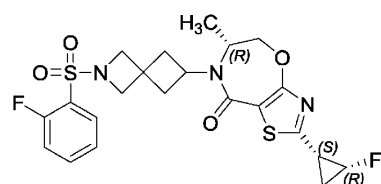
[表12-9]

2 2 8		MS (ESI) m/z ; 473 [M+H] ⁺
2 2 9		MS (ESI) m/z ; 439/441 [M+H] ⁺
2 3 0		MS (ESI) m/z ; 483/485 [M+H] ⁺
2 3 1		MS (ESI) m/z ; 463 [M+H] ⁺
2 3 2		MS (ESI) m/z ; 501/503 [M+H] ⁺
2 3 3		MS (ESI) m/z ; 483/485 [M+H] ⁺

[0216] 実施例 2 3 4

(6 R) - 2 - [(1 S, 2 R) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロチアゾロ [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 - オン

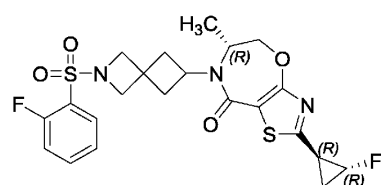
[化52]



および実施例 235

(6R) - 2 - [(1R, 2R) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 7 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 5, 6 - ジヒドロチアゾロ [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 - オンの製造

[化53]



[0217] 100 mL ナスフラスコに 2 - [(1S, 2R) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 4 - [(2R) - 2 - [[2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] アミノ] プロポキシ] チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル 390 mg をはかりとり、エタノール 1.5 mL およびテトラヒドロフラン 2.5 mL を加え溶解した。次いで 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.50 mL を加え室温下で 12 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸 1.50 mL を加え、溶媒を減圧下濃縮した。ここに N, N - ジメチルホルムアミド 4.0 mL を加え、次いで HATU 364 mg および N, N - ジイソプロピルエチルアミン 350 μ L をこの順で加え、室温下で 140 分間撹拌した。反応液に酢酸エチル、飽和重曹水、および飽和食塩水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた 0.62 g の橙色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～25／75）により精製した。
 薄層クロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：2）で高極性側（ $R_f \sim 0.2$ ）のスポットを集めて濃縮し淡黄色無定形固体125mgを得た。これを逆相HPLC（溶媒：10mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）で精製することにより、標題化合物（6R）-2-[(1S, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ[5, 4-f][1, 4]オキサゼピン-8-オン91.0mg（収率2工程26%）を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 496 [M+H]⁺

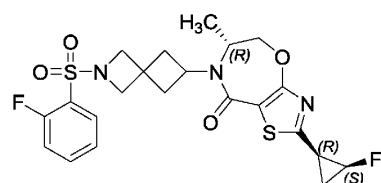
同時にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、薄層クロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：2）で低極性側（ $R_f \sim 0.4$ ）のスポットを集めて濃縮することにより、標題化合物（6R）-2-[(1R, 2R)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ[5, 4-f][1, 4]オキサゼピン-8-オン230mg（収率2工程64%）を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 496 [M+H]⁺

[0218] 実施例236

（6R）-2-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ[5, 4-f][1, 4]オキサゼピン-8-オンの製造

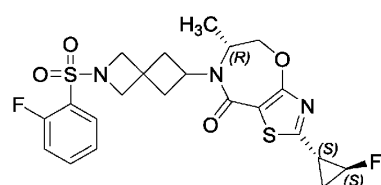
[化54]



および実施例 237

(6R) - 2 - [(1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 7 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - 6-メチル - 5, 6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン - 8-オンの製造

[化55]



[0219] 2 - [(1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 4 - [(2R) - 2 - [[2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] アミノ] プロボキシ] チアゾール - 5-カルボン酸エチルエステル 387 mg を用いて、実施例 234 の方法に従い反応を実施することにより粗生成物 0.58 g を橙色油状物として得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 70／30～25／75）により精製した。薄層クロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 1：2）で高極性側（ $R_f \sim 0.3$ ）のスポットを集めて濃縮し黄色無定形固体 174 mg を得た。これを逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル = 70／30～40／60）で精製することにより、標題化合物 (6R) - 2 - [(1R, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 7 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - 6-メチル - 5,

6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-8-オン 19 mg (収率 2 工程 34 %) を無色無定形固体として得た。

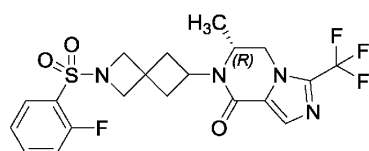
MS (ESI) m/z : 496 [M+H]⁺

同時にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、薄層クロマトグラフィー (溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 2) で低極性側 ($R_f \sim 0.5$) のスポットを集めて濃縮することにより標題化合物 (6R) - 2 - [(1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロピル] - 7 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - 6-メチル - 5, 6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-8-オン 186 mg (収率 2 工程 53 %) を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 496 [M+H]⁺

[0220] 実施例 238

(6R) - 7 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - 6-メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 5-a] ピラジン-8-オンの製造 [化56]



[0221] 30 mL ナスフラスコに N - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - N - [(1R) - 2-ヒドロキシ - 1-メチル - エチル] - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H-イミダゾール - 5-カルボキシアミド 57.9 mg とトリフェニルホスフィン 38 mg を入れ、トルエン 1 mL とテトラヒドロフラン 1 mL に溶解させた。アゾジカルボン酸ビス (2-メトキシエチル) 34 mg を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒 :

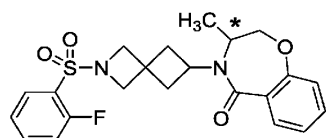
ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～10／90）による精製、さらに逆相 HPLC 分取（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）にて精製することにより、標題化合物 5.3 mg（収率 9.5%）を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 473 $[M+H]^+$

[0222] 実施例 239

4-〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンズオキサゼピン-5-オンの製造

[化57]



ラセミ体

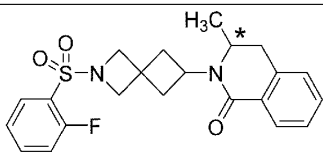
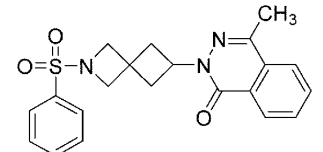
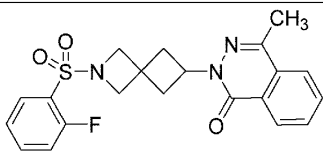
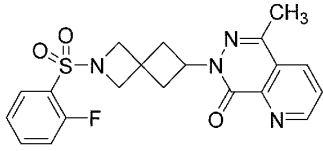
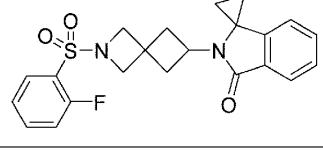
[0223] 3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサゼピン-5-オン 150 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させ、水素化ナトリウム（60%）34 mg を加えた。〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-4-メチルベンゼンスルホナート 300 mg を加え、80℃にて2時間攪拌した。110℃に昇温し、1時間攪拌した。130℃に昇温し、10時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝60／40～30／70）により精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～55／45）にて精製することにより標題化合物 7 mg（収率 2%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 431 $[M+H]^+$

[0224] 実施例 240～244：

対応する原料化合物を実施例 239と同様にして処理して、下記表 13に記載の化合物を得た。

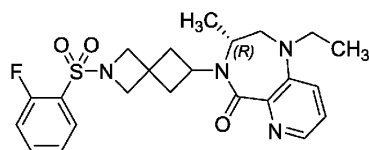
[表13]

実施例	構造式	物性値等
240		MS (ESI) m/z ; 415 $[M+H]^+$
241		MS (ESI) m/z ; 396 $[M+H]^+$
242		MS (ESI) m/z ; 414 $[M+H]^+$
243		MS (ESI) m/z ; 415 $[M+H]^+$
244		MS (ESI) m/z ; 413 $[M+H]^+$

[0225] 実施例 245

(3R)-1-エチル-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オンの製造

[化58]



[0226] (3R)-4-[2-(2-fluorophenyl)sulfonyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine [3,2-e] [1,4] diazepine-5-one 20 mg をジクロロメタン 1 mL に溶解し、アセトアルデヒド 3.9 μ L を加え、室温で 15 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 16.7 mg を加え 1 時間攪拌した。反応液にアセトアルデヒド 26.2 μ L、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 19.7 mg を追加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液にアセトアルデヒド 13.1 μ L、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 19.7 mg を追加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した後に、有機層を Phase separator (R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～90／10）にて精製することにより、標題化合物 19.9 mg（収率 93%）を明黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 459 [M+H]⁺

[0227] 実施例 246：

対応する原料化合物を実施例 245 と同様にして処理して、下記表 14 に記載の化合物を得た。

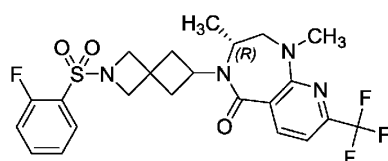
[表14]

実施例	構造式	物性値等
246		MS (ESI) m/z : 503 [M+H] ⁺

[0228] 実施例 247

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-1,3-ジメチル-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オンの製造

[化59]



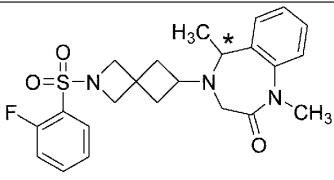
[0229] 10 mL ナスフラスコに (3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オン 16.2 mg を入れ、N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 mL に溶解させた。氷冷下水素化ナトリウム 4 mg、ヨードメタン 0.010 mL を加えたのち、室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相 HPLC 分取（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル = 50／50～20／80）にて精製することにより、標題化合物 7.7 mg（収率 46%）を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 513 [M+H]⁺

[0230] 実施例 248 :

対応する原料化合物を実施例 247 と同様にして処理して、下記表 15 に記載の化合物を得た。

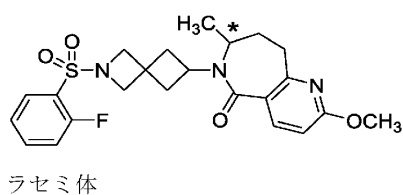
[表15]

実施例	構造式	物性値等
2 4 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z: 444 [M+H] ⁺

[0231] 実施例 2 4 9

6- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -2-メトキシ-7-メチル-8, 9-ジヒドロ-7H-ピリド [3, 2-c] アゼピン-5-オンの製造

[化60]

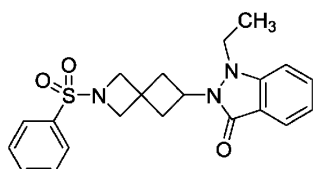


[0232] 6- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -7-メチル-1, 7, 8, 9-テトラヒドロピリド [3, 2-c] アゼピン-2, 5-ジオン 40 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 mL に溶解させ、水素化ナトリウム (60%) 5. 4 mg を加えた。ここにヨウ化メチル 11. 2 μ L を加え、室温にて 0. 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30~40/60) により精製することにより標題化合物 36 mg (収率 87%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z: 460 [M+H]⁺

[0233] 実施例 250

2- [2-ベンゼンスルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -1-エチル-インダゾール-3-オンの製造
[化61]



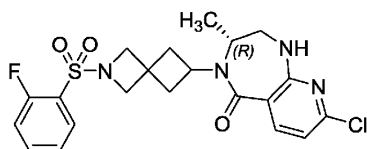
[0234] 2- [2-ベンゼンスルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -1H-インダゾール-3-オン 80 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解させ、炭酸カリウム 60 mg とヨウ化エチル 26.0 μ L を加え、100℃にて1.5時間攪拌した。反応液をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 70/30 ~ 40/60) により精製することにより、標題化合物 65 mg (収率 76%) を褐色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 398 [M+H]⁺

[0235] 実施例 251

(3R)-8-クロロ-4- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド [2,3-e] [1,4] ジアゼピン-5-オンの製造

[化62]

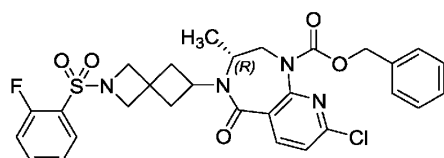


および実施例 252

(3R)-8-クロロ-4- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-5-オキシ

－ 2， 3－ジヒドロピリド [2， 3－e] [1， 4] ジアゼピン－ 1－カル
ボン酸ベンジルの製造

[化63]



[0236] (1) 2， 6－ジクロロピリジン－ 3－カルボン酸 430 mg をジクロロメ
タン 11 mL に溶解し、塩化オキサリル 284 μ L を加えた後、N， N－ジ
メチルホルムアミド 17.3 μ L を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液
を減圧濃縮することで 2， 6－ジクロロピリジン－ 3－カルボニルクロリド
の粗生成物を黄色粘体として得た。

(2) 上記 (1) で得られた 2， 6－ジクロロピリジン－ 3－カルボニルク
ロリドの粗生成物をアセトニトリル 5.4 mL に溶解し、N－ [(2 R)－
2－ [[2－ (2－フルオロフェニル) スルホニル－ 2－アザスピロ [3.
3] ヘプタン－ 6－イル] アミノ] プロピル] カルバミン酸ベンジル 500
mg のアセトニトリル (5.4 mL) 溶液を加えた後、トリエチルアミン 4
52 μ L を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナト
リウム水溶液、クロロホルムを加えて攪拌した後に、有機層を Phase－
separator (R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル
カラムクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝ 100／0～2
0／80) にて精製することにより、N－ [(2 R)－2－ [(2， 6－ジ
クロロピリジン－ 3－カルボニル)－ [2－ (2－フルオロフェニル) スル
ホニル－ 2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] アミノ] プロピル
] カルバミン酸ベンジル 579 mg を黄色粉末として得た。

(3) 上記 (2) で得られた N－ [(2 R)－2－ [(2， 6－ジクロロピ
リジン－ 3－カルボニル)－ [2－ (2－フルオロフェニル) スルホニル－
2－アザスピロ [3. 3] ヘプタン－ 6－イル] アミノ] プロピル] カルバ
ミン酸ベンジル 579 mg を N， N－ジメチルホルムアミド 4.6 mL に溶

解し、水素化ナトリウム（60%）54.7 mgを加え、室温で5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、反応を停止した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、Phase-separator(R)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～15／85）にて精製したのち、再度NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～20／80）にて精製することにより、(3R)-8-クロロ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オン81.1 mg（2段階収率16%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 465 / 467 [M+H]⁺

同時に(3R)-8-クロロ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロ[2,3-e][1,4]ジアゼピン-1-カルボン酸ベンジル47.6 mg（2段階収率8.7%）を黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 599 / 601 [M+H]⁺

[0237] 実施例253～257：

対応する原料化合物を実施例251と同様にして処理して、下記表16に記載の化合物を得た。

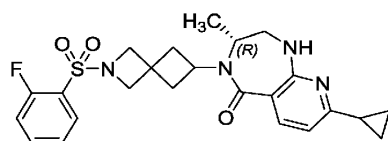
[表16]

実施例	構造式	物性値等
2 5 3		MS (ESI) m/z ; 465/467 [M+H] ⁺
2 5 4		MS (ESI) m/z ; 499 [M+H] ⁺
2 5 5		MS (ESI) m/z ; 431 [M+H] ⁺
2 5 6		MS (ESI) m/z ; 499 [M+H] ⁺
2 5 7		MS (ESI) m/z ; 526 [M+H] ⁺

[0238] 実施例 2 5 8

(3 R) - 8 - シクロプロピル - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 3 - e] [1 , 4] ジアゼピン - 5 - オンの製造

[化64]



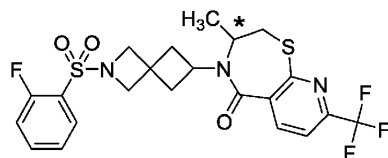
[0239] (3R)-8-クロロ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-5-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-1-カルボン酸ベンジル 45 mg にトルエン 1 mL および水 60 μ L を加え、シクロプロピルボロン酸 9.7 mg、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 5.5 mg、およびリン酸カリウム 47.8 mg を加え 130°C で 2 時間攪拌した。反応液にシクロプロピルボロン酸 6.5 mg およびビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド 5.5 mg を追加添加し 130°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水、クロロホルムを加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator(R) で分離し減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール 2 mL に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.75 mL を加え室温下で終夜攪拌した。その後反応液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.38 mL を追加添加し、80°C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水、クロロホルムを加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator(R) で分離し減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=100/0~20/80)で精製した。得られた残渣を逆相 HPLC(溶媒:10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=60/40~30/70)で精製することにより、標題化合物 13.5 mg(収率 2 工程 38%)を無色粉末として得た。

MS(ESI) m/z : 471 [M+H]⁺

[0240] 実施例 259

4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-(トリフルオロメチル)-2,

3-ジヒドロピリド [3, 2-f] [1, 4] チアゼピン-5-オンの製造
[化65]



ラセミ体

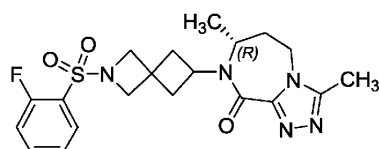
[0241] 50 mL ナスフラスコに 2-クロロ-N-[2-[2-[2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニル]-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピルジスルファニル]-1-メチル-エチル]-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシアミド 380.4 mg を入れ、ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させた。氷冷水素化ナトリウム 70 mg を加えたのち、室温へと昇温した。続いて、水素化ホウ素ナトリウム 60 mg を追加し、室温にて 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相 HPLC 分取（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝60／40～30／70）にて精製することにより、標題化合物 14.7 mg（収率 8.3%）を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 516 [M+H]⁺

[0242] 実施例 260

(7R)-8-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3,7-ジメチル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a][1,4]ジアゼピン-9-オンの製造

[化66]



[0243] (7R)-1-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-3-チオキソ-1,4-ジアゼピン-2-オン] 60.0 mg の1-ブタノール 2.00 mL 混合物に、アセトヒドラジン 90.0 mg を加えた。反応混合物を 160℃で6時間攪拌した。室温まで冷却した後に反応混合物に水とクロロホルムを加え分液し、水層から再度クロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）により精製した。フラクションを集めて濃縮した際、固体が析出したため酢酸エチルを加え、懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物 23.1 mg（収率 37%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 434 [M+H]⁺

[0244] 実施例 261～265 :

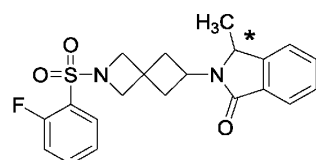
対応する原料化合物を実施例 260と同様にして処理して、下記表 17に記載の化合物を得た。

[表17]

実施例	構造式	物性値等
2 6 1		MS (ESI) m/z ; 460 $[M+H]^+$
2 6 2		MS (ESI) m/z ; 476 $[M+H]^+$
2 6 3		MS (ESI) m/z ; 496 $[M+H]^+$
2 6 4		MS (ESI) m/z ; 420 $[M+H]^+$
2 6 5		MS (ESI) m/z ; 446 $[M+H]^+$

[0245] 実施例 2 6 6

2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - イソインドリン - 1 - オンの製造
[化67]



ラセミ体

[0246] 10 mL ナスフラスコに 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル

ー２ーアザスピロ〔３．３〕ヘプタンー６ーイル〕ー３ーヒドロキシー３ーメチルーイソインドリンー１ーオン８２．３ｍｇをはかりとり、ジクロロメタン２．０ｍＬに溶解した。これをドライアイスーアセトン浴（外温ー７８℃）で冷却し、トリエチルシラン１３０μＬ、次いでボロンートリフルオリド

ジエチルエーテル錯体５０μＬを加えた。その後昇温し氷冷下で４０分間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた０．０９ｇの無色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８０／２０～５０／５０）で精製することにより標題化合物５６．４ｍｇ（収率７１％）を無色粉末として得た。

MS（ESI） m/z ：４０１〔M+H〕⁺

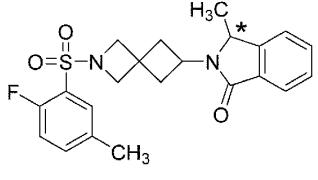
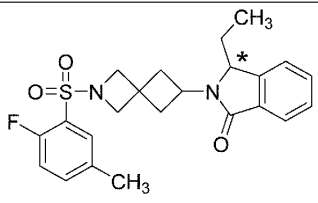
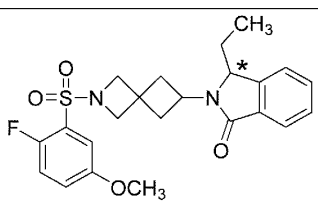
[0247] 実施例２６７～２７４：

対応する原料化合物を実施例２６６と同様にして処理して、下記表１８に記載の化合物を得た。

[表18-1]

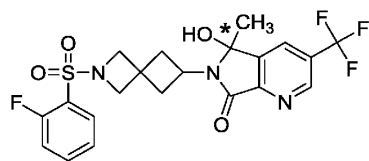
実施例	構造式	物性値等
2 6 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 383 $[M+H]^+$
2 6 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 397 $[M+H]^+$
2 6 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 419 $[M+H]^+$
2 7 0	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 419 $[M+H]^+$
2 7 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 415 $[M+H]^+$

[表18-2]

2 7 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 415 $[M+H]^+$
2 7 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 429 $[M+H]^+$
2 7 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 445 $[M+H]^+$

[0248] 実施例 2 7 5

6-〔2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロロ〔3,4-b〕ピリジン-7-オンの製造
[化68]



ラセミ体

[0249] 100 mL ナスフラスコに 3-ブロモ-N-〔2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミド 579 mg をはかりと

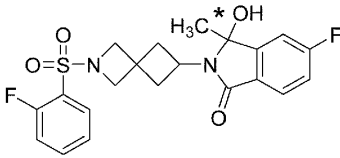
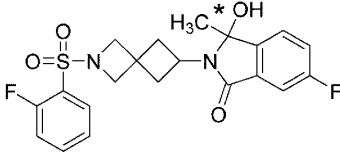
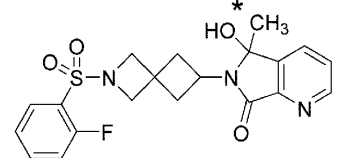
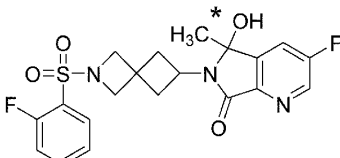
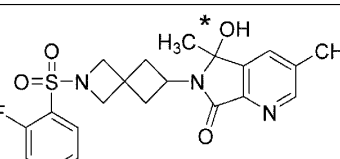
り、1、4-ジオキサン 8.0 mL を加えた。次いでトリブチル（1-エトキシビニル）スズ 600 μ L およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 196 mg を加え窒素雰囲気下 100°C で 24 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈しセライトろ過した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた 1.41 g の黄褐色油状物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～45／55）で精製することにより 3-（1-エトキシビニル）-N-〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-カルボキサミドの粗生成物 455 mg を淡黄色固体として得た。得られた粗生成物 455 mg を 100 mL ナスフラスコにはかりとり、テトラヒドロフラン 10 mL に溶解した。次いで 1 N 塩酸 2.0 mL を加え室温下で 3 時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた淡黄色固体をジイソプロピルエーテル 20 mL で懸濁洗浄し、固体をろ取、減圧乾燥することにより標題化合物 373 mg（収率 2 工程 69%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 486 [M+H]⁺

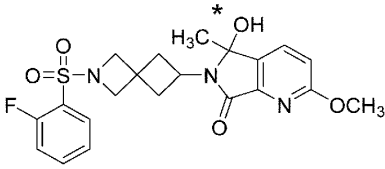
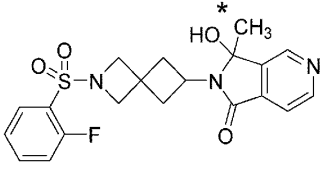
[0250] 実施例 276～282 :

対応する原料化合物を実施例 275 と同様に処理して、下記表 19 に記載の化合物を得た。

[表19-1]

実施例	構造式	物性値等
276	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 435 [M+H] ⁺
277	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 435 [M+H] ⁺
278	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 418 [M+H] ⁺
279	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 436 [M+H] ⁺
280	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 432 [M+H] ⁺

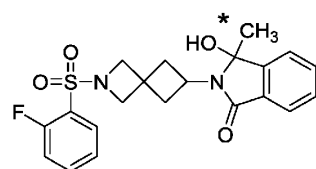
[表19-2]

2 8 1	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 448 [M+H] ⁺
2 8 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 418 [M+H] ⁺

[0251] 実施例 2 8 3

2- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3-ヒドロキシ-3-メチル-イソインドリン-1-オンの製造

[化69]



ラセミ体

[0252] 50 mL ナスフラスコに2- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] イソインドリン-1, 3-ジオン 223 mg をはかりとり、テトラヒドロフラン 6.0 mL を加え氷冷下撹拌した。次いで 1 mol/L メチルマグネシウムブロミド テトラヒドロフラン溶液 2.0 mL を加え氷冷下 105 分間撹拌した。反応混合物に塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水を加えた。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた 0.29 g の無色固体をシリカゲルカラム

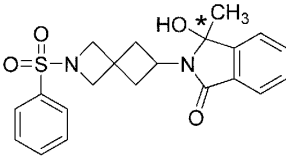
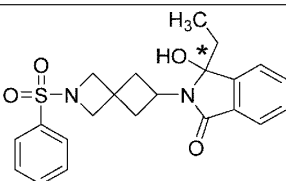
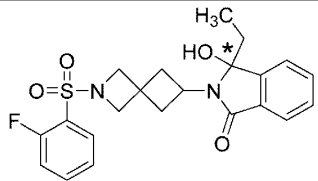
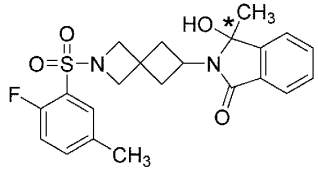
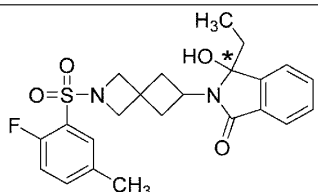
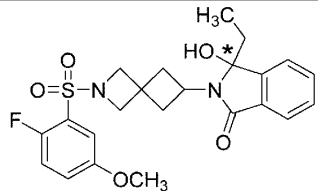
クロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～３０／７０）で精製することにより標題化合物２１６ｍｇ（収率９３％）を無色粉末として得た。

MS（ESI） m/z ：４１７ $[M+H]^+$

[0253] 実施例２８４～２８９：

対応する原料化合物を実施例２８３と同様にして処理して、下記表２０に記載の化合物を得た。

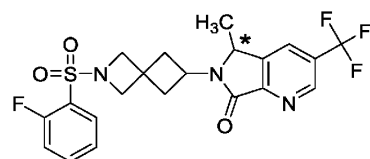
[表20]

実施例	構造式	物性値等
2 8 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 399 $[M+H]^+$
2 8 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 413 $[M+H]^+$
2 8 6		MS (ESI) m/z ; 431 $[M+H]^+$
2 8 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 431 $[M+H]^+$
2 8 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 445 $[M+H]^+$
2 8 9		MS (ESI) m/z ; 461 $[M+H]^+$

[0254] 実施例 290

6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オンの製造

[化70]



ラセミ体

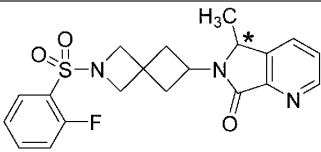
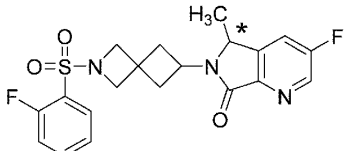
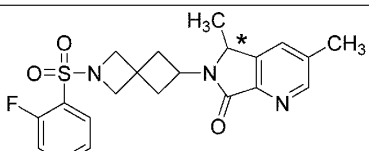
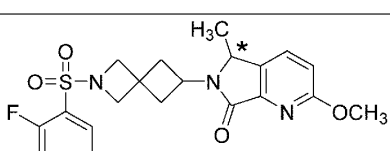
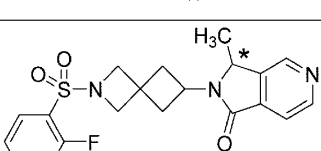
[0255] 50 mL ナスフラスコに 6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5-ヒドロキシ-5-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オン 321 mg をはかりとり、ジクロロメタン 6.0 mL を加えた。次いでメタンスルホン酸無水物 219 mg およびトリエチルアミン 500 μ L を加え、室温下で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮することにより、6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5-メチレン-3-(トリフルオロメチル)ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オンの粗生成物 327 mg を無色固体として得た。得られた粗生成物 327 mg を 100 mL ナスフラスコにはかりとり、エタノール 8.0 mL およびテトラヒドロフラン 2.0 mL を加えた。次いで 5%パラジウム／炭素（含水）304 mg を加え、水素雰囲気下室温にて 7 時間攪拌した。反応液をクロロホルム 20 mL で希釈した後、セライトろ過した。クロロホルム 40 mL で洗浄後、ろ液を減圧濃縮した。得られた 0.34 g の淡黄色油状物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝55／45～30／70）で精製することにより標題化合物 251 mg（収率 2 工程 81%）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 470 [M+H]⁺

[0256] 実施例 291～295 :

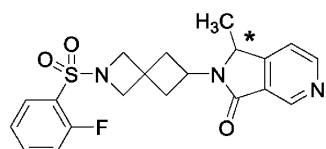
対応する原料化合物を実施例 290と同様にして処理して、下記表 21 に記載の化合物を得た。

[表21]

実施例	構造式	物性値等
291	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 402 [M+H] ⁺
292	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 420 [M+H] ⁺
293	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 416 [M+H] ⁺
294	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 432 [M+H] ⁺
295	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 402 [M+H] ⁺

[0257] 実施例 296

2-〔2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-1-メチル-1H-ピロロ〔3,4-c〕ピリジン-3-オンの製造
[化71]



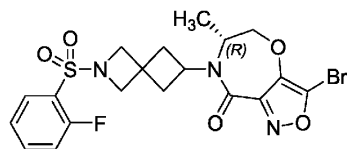
[0258] 2-(2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-アミン) 150 mg、4-アセチルピリジン-3-カルボン酸メチル 100 mg をテトラヒドロフラン 5 mL に溶解させ、オルトチタン酸テトライソプロピル 473 mg を加えて室温にて 14 時間攪拌した。反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 471 mg を加え、50℃に昇温し、1 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、NHシリカゲルを加え、減圧濃縮した。これを NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製することにより、標題化合物 155 mg（収率 70%）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 402 [M+H]⁺

[0259] 実施例 297

(6R)-3-ブromo-7-〔2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-6-メチル-5,6-ジヒドロイソキサゾロ〔3,4-f〕〔1,4〕オキサゼピン-8-オンの製造

[化72]



[0260] (6R)-7-〔2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザス

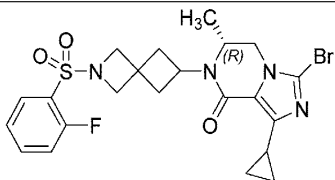
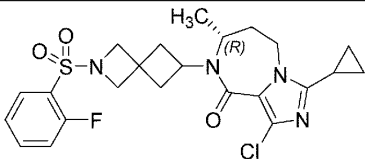
ピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5,6-ジヒドロイソキサゾロ[3,4-f][1,4]オキサゼピン-8-オン163mgをアセトニトリル3mLに溶解させ、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオンを加えて室温にて2時間攪拌した。さらに50℃にて3時間、室温にて15時間、50℃にて2時間攪拌したのち、反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝75／25～20／80）にて精製することにより、標題化合物69mg（収率36%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 500/502 $[M+H]^+$

[0261] 実施例298～299:

対応する原料化合物、試薬を実施例297と同様にして処理して、下記表22に記載の化合物を得た。

[表22]

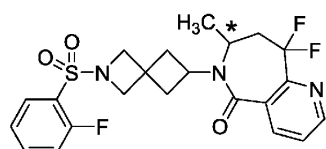
実施例	構造式	物性値等
298		MS (ESI) m/z : 523/525 $[M+H]^+$
299		MS (ESI) m/z : 493/495 $[M+H]^+$

[0262] 実施例300

9,9-ジフルオロ-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒ

ドロピリド [3, 2-c] アゼピン-5-オン

[化73]

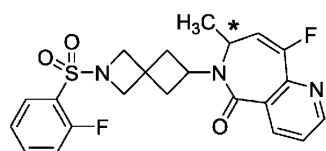


ラセミ体

および実施例 301

9-フルオロ-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7H-ピリド[3, 2-c]アゼピン-5-オンの製造

[化74]



ラセミ体

[0263] 6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリド[3, 2-c]アゼピン-5, 9-ジオン 80 mg をクロロホルム 2 mL に溶解させ、ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド 0.166 mL を加えた。50℃にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和水素化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～35／65～30／70）にて精製することにより、9,9-ジフルオロ-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリド[3, 2-c]アゼピン-5-オン 34 mg（収率40%）を無色粉末として得た。

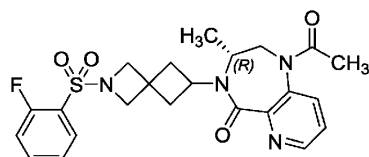
MS (ESI) m/z : 466 $[M+H]^+$

また、9-フルオロ-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7H-ピリド[3, 2-c]アゼピン-5-オン 9 mg (収率 11%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 446 $[M+H]^+$

[0264] 実施例 302

(3R)-1-アセチル-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2, 3-ジヒドロピリド[3, 2-e][1, 4]ジアゼピン-5-オンの製造
[化75]



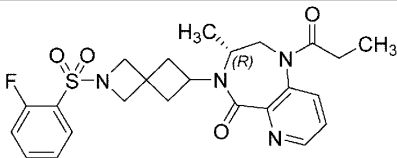
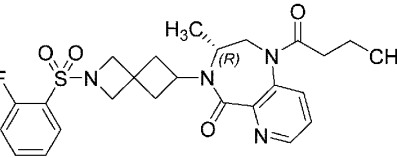
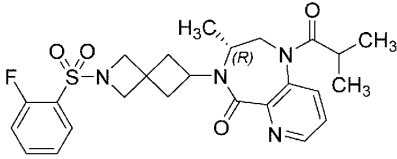
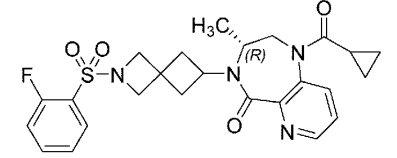
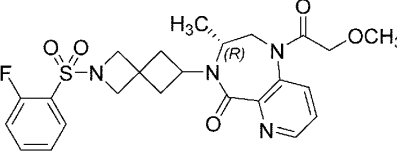
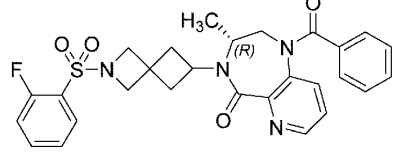
[0265] (3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド[3, 2-e][1, 4]ジアゼピン-5-オン 15 mg をクロロホルム 1 mL に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 18.1 μ L を加え、氷冷した。反応混合物に塩化アセチル 5.0 μ L を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に塩化アセチル 2.5 μ L を追加し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator(R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0 ~ 95/5) にて精製したのち、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0 ~ 90/10) にて精製することにより、標題化合物 10.7 mg (収率 65%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 473 $[M+H]^+$

[0266] 実施例 303～308：

対応する原料化合物を実施例 302 と同様にして処理して、下記表 23 に記載の化合物を得た。

[表23]

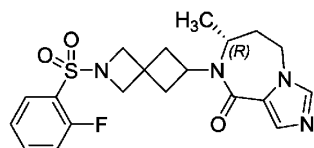
実施例	構造式	物性値等
303		MS (ESI) m/z; 487 [M+H] ⁺
304		MS (ESI) m/z; 501 [M+H] ⁺
305		MS (ESI) m/z; 501 [M+H] ⁺
306		MS (ESI) m/z; 499 [M+H] ⁺
307		MS (ESI) m/z; 503 [M+H] ⁺
308		MS (ESI) m/z; 535 [M+H] ⁺

[0267] 実施例 309

(7R) - 8 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピ

ロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-
-イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-9-オン

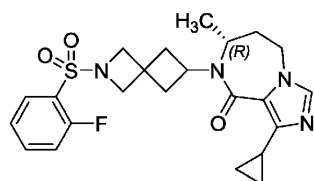
[化76]



および実施例 310

(7R)-1-(2-(2-fluorophenyl)sulfonyl)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl-7-methyl-6, 7-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-9-オンの製造

[化77]



[0268] (7R)-1-ブromo-8-[2-(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl-7-methyl-6, 7-ジヒドロ-5H-イミダゾ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-9-オン 100 mg、シクロプロパンボロン酸 25.9 mg、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム 14.8 mg、リン酸カリウム 85.4 mg をトルエン 2 mL、水 0.4 mL に懸濁させ、110℃にて7時間攪拌した。

反応混合物にシクロプロパンボロン酸 25.9 mg、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム 14.8 mg、リン酸カリウム 85.4 mg を追加し、110℃にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にカリウムシクロプロピルト

リフルオロボレート 44.6 mg、酢酸パラジウム 6.8 mg、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン 7.2 mg、炭酸セシウム 131 mg を加え、トルエン 2 mL、水 0.3 mL に懸濁させた。110℃にて8時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相HPLC（溶媒：10 mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）にて精製後、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～94／6）にて精製することで、(7R)-8-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-9-オン 5.4 mg（収率 6.4%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 419 [M+H]⁺

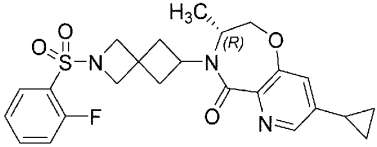
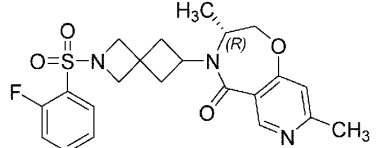
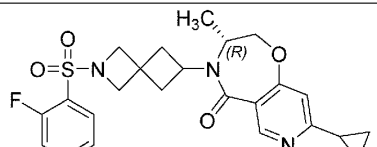
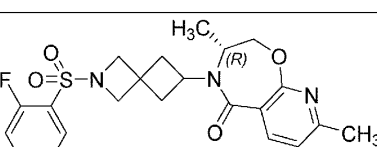
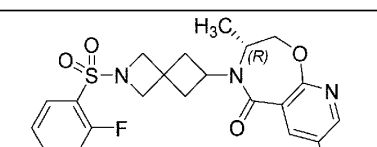
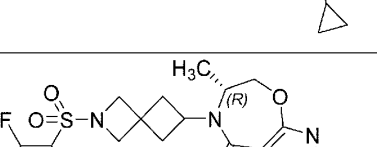
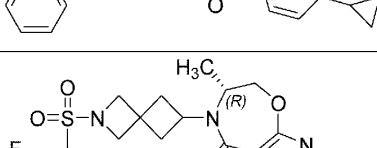
また、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～90／10）にて精製することにより、(7R)-1-シクロヘキシル-8-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-9-オン 3.2 mg（収率 3.5%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 459 [M+H]⁺

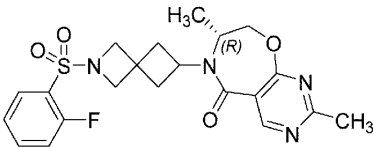
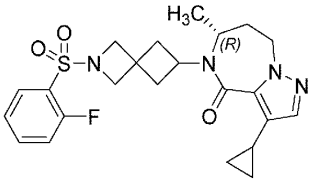
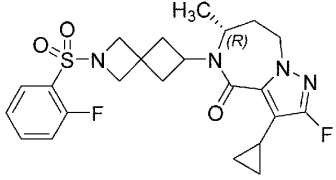
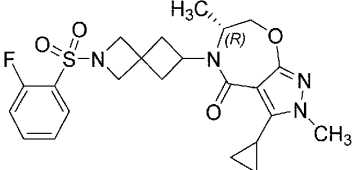
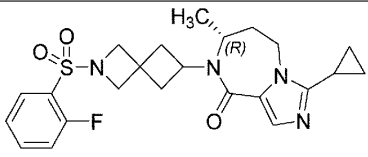
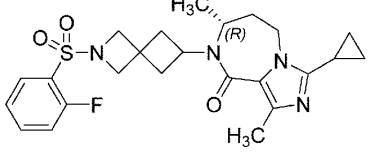
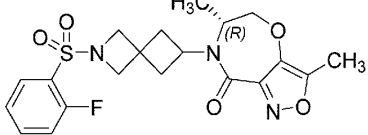
[0269] 実施例 311～330 :

対応する原料化合物、試薬を実施例 310 と同様にして処理して、下記表 24 に記載の化合物を得た。

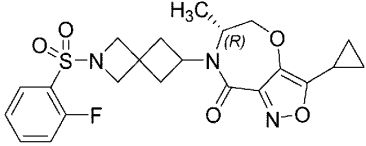
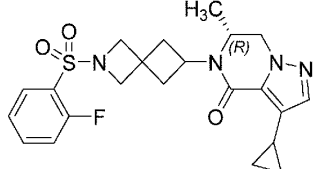
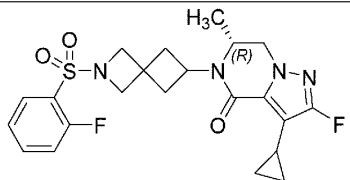
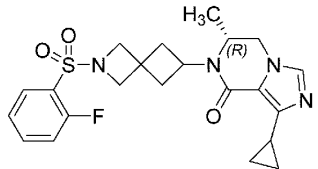
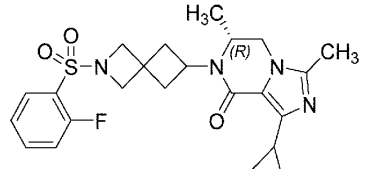
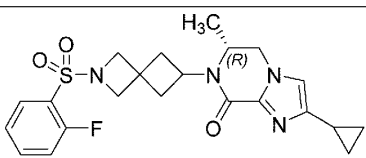
[表24-1]

実施例	構造式	物性値等
3 1 1		MS (ESI) m/z; 472 [M+H] ⁺
3 1 2		MS (ESI) m/z; 446 [M+H] ⁺
3 1 3		MS (ESI) m/z; 472 [M+H] ⁺
3 1 4		MS (ESI) m/z; 446 [M+H] ⁺
3 1 5		MS (ESI) m/z; 472 [M+H] ⁺
3 1 6		MS (ESI) m/z; 472 [M+H] ⁺
3 1 7		MS (ESI) m/z; 464 [M+H] ⁺

[表24-2]

3 1 8		MS (ESI) m/z ; 447 [M+H] ⁺
3 1 9		MS (ESI) m/z ; 459 [M+H] ⁺
3 2 0		MS (ESI) m/z ; 477 [M+H] ⁺
3 2 1		MS (ESI) m/z ; 475 [M+H] ⁺
3 2 2		MS (ESI) m/z ; 459 [M+H] ⁺
3 2 3		MS (ESI) m/z ; 473 [M+H] ⁺
3 2 4		MS (ESI) m/z ; 436 [M+H] ⁺

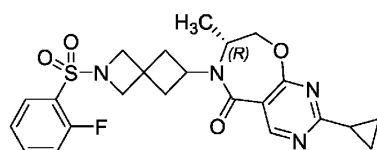
[表24-3]

3 2 5		MS (ESI) m/z; 462 [M+H] ⁺
3 2 6		MS (ESI) m/z; 445 [M+H] ⁺
3 2 7		MS (ESI) m/z; 463 [M+H] ⁺
3 2 8		MS (ESI) m/z; 445 [M+H] ⁺
3 2 9		MS (ESI) m/z; 459 [M+H] ⁺
3 3 0		MS (ESI) m/z; 445 [M+H] ⁺

[0270] 実施例 3 3 1

(7R)-2-シクロプロピル-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オンの製造

[化78]



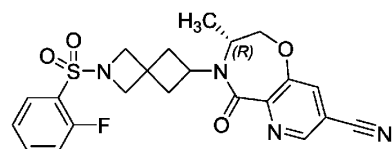
(7R)-2-クロロ-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オン 91 mg、[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス(N,N-ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウムメタンスルホン酸塩 10 mg のテトラヒドロフラン 2 mL の混合物に、窒素雰囲気下、0.5 mol/L ブロモ(シクロプロピル)亜鉛テトラヒドロフラン溶液 0.80 mL を加え、60℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に[(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ビス(N,N-ジメチルアミノ)-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウムメタンスルホン酸塩 22 mg、0.5 mol/L ブロモ(シクロプロピル)亜鉛テトラヒドロフラン溶液 0.80 mL を加え、60℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50/50~20/80)により精製した後、ヘキサン-酢酸エチルを用いて再結晶した。固体をろ取り、減圧乾燥することで標題化合物 46 mg (収率 50%) を無色粉末として得た。MS (ESI) m/z : 473 [M+H]⁺

[0271] 実施例 332

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-5-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-8-カルボニトリル

の製造

[化79]



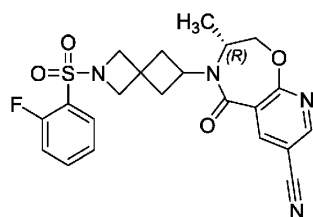
[0272] (3R)-8-ブロモ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5-オン 94 mg、シアン化亜鉛 32 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 21 mg をジメチルホルムアミド 2 mL に懸濁させ、110℃にて11時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をジメチルホルムアミド 2 mL に溶解させ、シアン化亜鉛 97 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 42 mg を加え、120℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、塩基性 HPLC 分取（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）にて精製した後、再度シリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～90／10）にて精製することにより、標題化合物 13 mg（収率 15%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 457 [M+H]⁺

[0273] 実施例 333

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-5-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-7-カルボニトリルの製造

[化80]



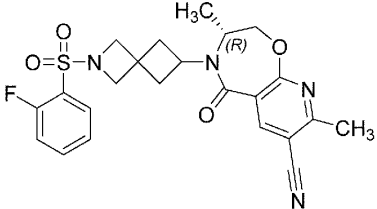
[0274] 20 mL ナスフラスコに (3R)-7-ブロモ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-5-オン 50.0 mg、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 16 mg、亜鉛 5.3 mg を入れ、ジメチルホルムアミド 1 mL を加えた。反応混合物にシアン化亜鉛 58 mg を加えたのち、140℃にて20時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相HPLC分取(溶媒: 10 mM炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=70/30~40/60)にて精製することにより、標題化合物 8.3 mg (収率19%)を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 457 [M+H]⁺

[0275] 実施例334:

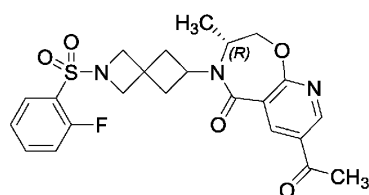
対応する原料化合物を実施例333と同様にして処理して、下記表25に記載の化合物を得た。

[表25]

実施例	構造式	物性値等
334		MS (ESI) m/z ; 471 $[M+H]^+$

[0276] 実施例 335

(3R)-8-アセチル-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5-オンの製造
[化81]



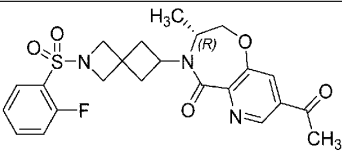
[0277] (3R)-8-ブロモ-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5-オン 120 mg、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ 0.119 mL、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 27 mg を 1,4-ジオキサン 3 mL に溶解させ、100℃にて9時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に 1 mol/L 塩酸水溶液 0.5 mL を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 70/30 ~ 40/60) により精製することにより、標題化合物 26 mg (収率 23%) を黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$

[0278] 実施例 336 :

対応する原料化合物を実施例 335 と同様にして処理して、下記表 26 に記載の化合物を得た。

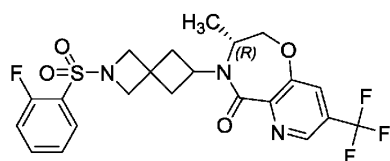
[表26]

実施例	構造式	物性値等
336		MS (ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$

[0279] 実施例 337

(3R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 8 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オンの製造

[化82]



[0280] (1) (3R) - 8 - ブロモ - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン 150 mg、ヨウ化ナトリウム 88 mg、トランス - N, N' - ジメチルシクロヘキサン - 1, 2 - ジアミン 84 mg を 1, 4 - ジオキサン 3 mL に懸濁させ、ヨウ化銅 5.6 mg を加えた。反応混合物を 110℃ で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルで希釈し、不溶物をろ去、ろ液に 1 mol/L 塩酸水溶液を加えて洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～20／80）にて精製することにより、(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-8-ヨード-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5-オン42mg（収率26%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 558 [M+H]⁺

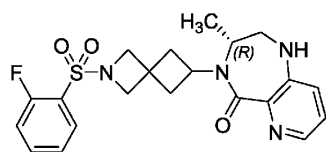
(2) 上記(1)で得られた(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-8-ヨード-3-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5-オン40mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mLに溶解させ、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート69mg、ヨウ化銅41mgを加え、110℃にて1時間撹拌した。反応液にメチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート138mg、ヨウ化銅82mgを追加し、110℃にて3時間撹拌した。さらに反応液にメチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート138mg、ヨウ化銅82mgを追加し、110℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～25／75）にて精製することにより、標題化合物17mg（収率47%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 500 [M+H]⁺

[0281] 実施例338

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[3,2-e][1,4]ジアゼピン-5-オンの製造

[化83]



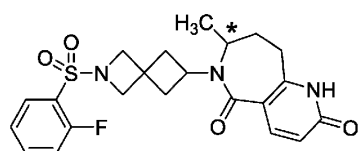
[0282] (3R)-4-[2-(2-fluorophenyl)sulfonyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-3-methyl-5-oxo-2,3-dihydropyridine-4-carboxamide tert-butyl 280 mg をジクロロメタン 3 mL に溶解し、トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホネート 107 μ L を加え、室温で6時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノールに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、5分間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えて攪拌した後に、有機層を Phase-separator (R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝97／3～90／10）にて精製することにより、表題化合物 134 mg（収率 59%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 431 [M+H]⁺

[0283] 実施例 339

6-[2-(2-fluorophenyl)sulfonyl-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-7-methyl-1,7,8,9-tetrahydropyridine-4-carboxamide [3,2-c] azepine-2,5-dione

[化84]



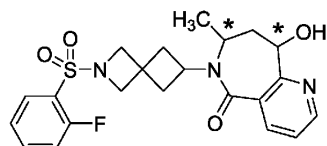
ラセミ体

および実施例 340

6-[2-(2-fluorophenyl)sulfonyl-2-azaspiro[3.3]

〕ヘプタン-6-イル〕-9-ヒドロキシ-7-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オンの製造

[化85]



4種のジアステレオマー混合物

[0284] 6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-1-オキシド-8,9-ジヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-1-イウム-5-オン245mgを無水酢酸3mLに溶解させ、80℃にて1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をメタノール3mLに溶解させ、炭酸カリウム91mgを加え室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。水層をクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～20／80、次いでクロロホルム／メタノール＝90／10）にて精製することにより、6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-1,7,8,9-テトラヒドロピリド[3,2-c]アゼピン-2,5-ジオン90mg（2段階収率37%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 446 [M+H]⁺

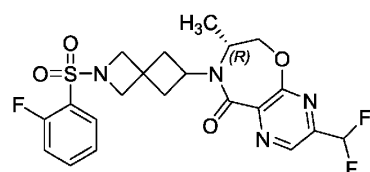
同時に、6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-9-ヒドロキシ-7-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オン135mg（ジアステレオマー混合比65：35、2段階収率55%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 446 [M+H]⁺

[0285] 実施例 3 4 1

(7R) - 3 - (ジフルオロメチル) - 8 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチルー 6, 7 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - オンの製造

[化86]



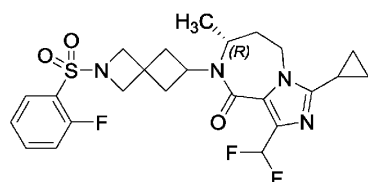
[0286] 50 mL ナスフラスコに (7R) - 8 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6, 7 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - オン 150 mg をはかりとり、ジメチルスルホキシド 2.0 mL を加え溶解した。次いで水 0.80 mL、ビス (ジフルオロメタンスルフィン酸) 亜鉛 250 mg、およびトリフルオロ酢酸 35 μ L を加えた。次いで *tert*-ブチルヒドロペルオキシド 70% 水溶液 250 μ L を加え室温下で 2 時間攪拌した。その後 50℃ で 145 分間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、ビス (ジフルオロメタンスルフィン酸) 亜鉛 226 mg、および *tert*-ブチルヒドロペルオキシド 70% 水溶液 200 μ L を追加添加し、50℃ で 4 時間加熱攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた 175 mg の淡黄色油状物を逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 70 / 30 ~ 40 / 60) で精製することにより、標題化合物と (7R) - 2 - (ジフルオロメチル) - 8 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチルー 6, 7 -

ジヒドロピラジノ [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-9-オンとの混合物（含有比率 92 : 8）37.3 mg（収率 21%）を淡黄色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 483 [M+H]⁺

[0287] 実施例 342

(7R)-3-シクロプロピル-1-(ジフルオロメチル)-8-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-9-オンの製造
[化87]



[0288] (7R)-3-シクロヘキシル-8-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[1,5-a][1,4]ジアゼピン-9-オン 125 mg、ジフルオロメタンスルフィン酸亜鉛 201 mg をジメチルスルホキシド 2 mL に懸濁させ、tert-ブチルヒドロパーオキシド 0.19 mL を加えて 50℃ にて 3 時間撹拌した。反応液にジフルオロメタンスルフィン酸亜鉛 201 mg、tert-ブチルヒドロパーオキシド 0.19 mL を追加し、50℃ にて 3 時間撹拌した。70℃ に昇温し、7 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～85／15）にて精製後、逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝60／40～30／70）にて精製することにより、標題化合

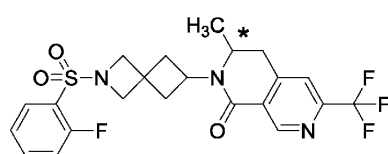
物 7 m g (収率 5 %) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 509 [M+H]⁺

[0289] 実施例 343

2- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-6- (トリフルオロメチル) -3, 4-ジヒドロ-2, 7-ナフチリジン-1-オン の製造

[化88]



ラセミ体

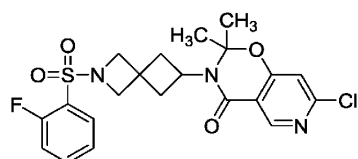
[0290] 2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-アミン 179 m g をエタノール 3 m L に溶解させ、4- [(E) -プロプ-1-エニル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボン酸エチル 120 m g を加え、50℃にて4時間攪拌した。90℃に昇温し、1時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をN-メチルピロリドン 2 m L に溶解させ、130℃にて3.5時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物に塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=67/33~33/67) にて精製することにより、標題化合物 69.7 m g (収率 31%) を薄黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 484 [M+H]⁺

[0291] 実施例 344

7-クロロ-3- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -2, 2-ジメチル-ピリド [3, 4-e] [1, 3] オキサジン-4-オンの製造

[化89]



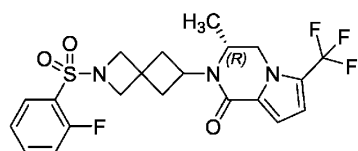
[0292] 20 mL ナスフラスコに (3R) - 8 - クロロ - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン 121 mg をはかりとり、N, N - ジメチルホルムアミド 2.0 mL およびエタノール 100 μ L を加えた。氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 21.8 mg を加え氷冷下 50 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた 177 mg の無色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン / 酢酸エチル = 65 / 35 ~ 35 / 65) で精製することにより標題化合物 11.6 mg (収率 10%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 466/468 [M+H]⁺

[0293] 実施例 345

(3R) - 2 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 6 - (トリフルオロメチル) - 3, 4 - ジヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 1 - オンの製造

[化90]



[0294] (1) 1 - [(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロピル] - 5 - (トリフルオロメチル) ピロール - 2 - カルボン酸エチル 20

mg をジクロロメタン 1 mL に溶解させ、トリメチルシリル トリフルオロメタンスルホナート 12.2 mg を加えて室温にて 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮することで、1-[(2R)-2-アミノプロピル]-5-(トリフルオロメチル)ピロール-2-カルボン酸エチル トリフルオロメタンスルホン酸塩の粗生成物を得た。

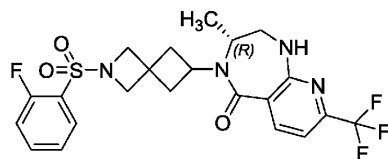
(2) 上記(1)で得た 1-[(2R)-2-アミノプロピル]-5-(トリフルオロメチル)ピロール-2-カルボン酸エチル トリフルオロメタンスルホン酸塩の粗生成物、2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オン 17.7 mg をジクロロメタン 1 mL に溶解させ、トリエチルアミン 9.2 μ L を加えた。ここにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 17.5 mg、酢酸 3.8 μ L を加え、室温にて 3 時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール 1 mL に溶解させ、100°C にて 2 時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、ジメチルスルホキシドで希釈し、逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 60/40 ~ 30/70) にて精製することにより、標題化合物 13 mg (収率 50%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 472 [M+H]⁺

[0295] 実施例 346

(3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-5-オンの製造

[化91]



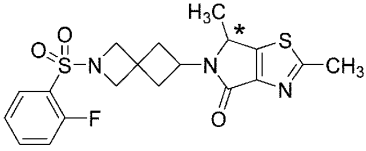
[0296] 10 mL ナスフラスコに (3R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-3-メチル-5-オキソ-8-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-e][1,4]ジアゼピン-1-カルボン酸 t-ブチル 82.1 mg を入れ、ジクロロメタン 1 mL に溶解させた。室温下でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸 0.030 mL を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～30／70）にて精製することにより、標題化合物 51.0 mg（収率 76%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 499 [M+H]⁺

[0297] 実施例 347

対応する原料化合物を実施例 170 と同様にして処理して、下記表 27 に記載の化合物を得た。

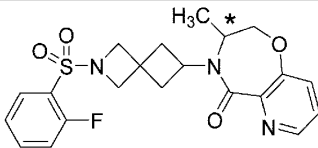
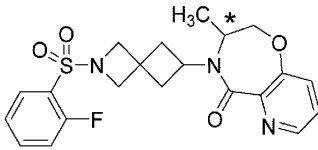
[表27]

実施例	構造式	物性値等
347	 ラセミ体	MS (ESI) m/z: 422 [M+H] ⁺

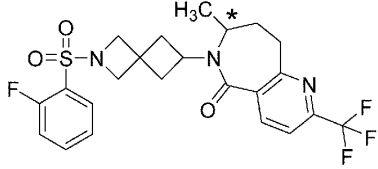
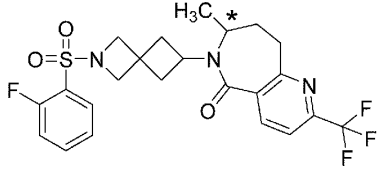
[0298] 実施例 348～365 :

それぞれの前記実施例で製造したラセミ混合物またはジアステレオマー混合物をキラル高速液体クロマトグラフィー（キラル HPLC）またはキラル超臨界流体クロマトグラフィー（キラル SFC）で分割することにより、下記表 28 に記載の化合物を得た。

[表28-1]

実施例	物性値等	構造式
		分析条件等
3 4 8	MS(ESI) m/z;432 [M+H] ⁺	 単一のエナンチオマー
		カラム：DAICEL CHIRALPAK IG-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：メチル t e r t -ブチルエーテル／メタノール／ジエチルアミン (70／30／0.1) 流速：0.5 mL／min 温度：25℃ 解析チャンネル：UV 291 nm 保持時間 (分)：9.194
3 4 9	MS(ESI) m/z;432 [M+H] ⁺	 実施例 3 4 8 と反対の単一のエナンチオマー
		カラム：DAICEL CHIRALPAK IG-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：メチル t e r t -ブチルエーテル／メタノール／ジエチルアミン (70／30／0.1) 流速：0.5 mL／min 温度：25℃ 解析チャンネル：UV 291 nm 保持時間 (分)：12.863

[表28-2]

3 5 0	MS(ESI) m/z;498 [M+H] ⁺	 単一のエナンチオマー
		カラム：CHIRALPAK IF-3 (4. 6 × 1 5 0 mm) 移動相：メチル t e r t -ブチルエーテル／メタノール／ジエチルアミン (9 5 / 5 / 0. 1) 流速：0. 5 m L / m i n 温度：2 5 °C 解析チャンネル：PDA 2 6 7. 0 n m 保持時間 (分)：9. 7 8 8
3 5 1	MS(ESI) m/z;498 [M+H] ⁺	 実施例 3 5 0 と反対の単一のエナンチオマー
		カラム：CHIRALPAK IF-3 (4. 6 × 1 5 0 mm) 移動相：メチル t e r t -ブチルエーテル／メタノール／ジエチルアミン (9 5 / 5 / 0. 1) 流速：0. 5 m L / m i n 温度：2 5 °C 解析チャンネル：PDA 2 6 7. 0 n m 保持時間 (分)：1 2. 3 6 0

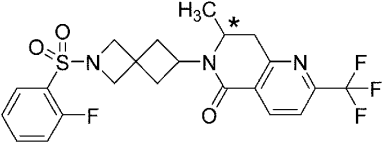
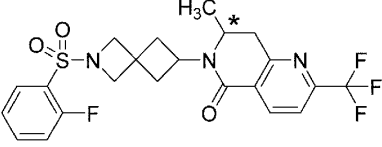
[表28-3]

352	MS(ESI) m/z;504 [M+H] ⁺	単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IG-3 (4.6 × 150 mm) 移動相：メタノール／アセトニトリル／ジエチルアミン (90 / 10 / 0.1) 流速：0.5 mL / min 温度：25℃ 解析チャンネル：PDA 267.0 nm 保持時間 (分)：9.984
353	MS(ESI) m/z;504 [M+H] ⁺	実施例352と反対の単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IG-3 (4.6 × 150 mm) 移動相：メタノール／アセトニトリル／ジエチルアミン (90 / 10 / 0.1) 流速：0.5 mL / min 温度：25℃ 解析チャンネル：PDA 267.0 nm 保持時間 (分)：13.213

[表28-4]

354	MS(ESI) m/z;476 [M+H] ⁺	単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IE-3 (4.6 × 150 mm) 移動相：エタノール／アセトニトリル／ジエチルアミン (93 / 7 / 0.1) 流速：0.5 mL / min 温度：25℃ 解析チャンネル：PDA 274.0 nm 保持時間 (分)：11.335
355	MS(ESI) m/z;476 [M+H] ⁺	実施例354と反対の単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IE-3 (4.6 × 150 mm) 移動相：エタノール／アセトニトリル／ジエチルアミン (93 / 7 / 0.1) 流速：0.5 mL / min 温度：25℃ 解析チャンネル：PDA 274.0 nm 保持時間 (分)：13.297

[表28-5]

3 5 6	MS(ESI) m/z;484 [M+H] ⁺	 単一のエナンチオマー
		カラム：CHIRALPAK IG-3 (4. 6 × 1 5 0 mm) 移動相：メタノール／アセトニトリル／ジエチルアミン (9 0 / 1 0 / 0 . 1) 流速：0 . 5 m L / m i n 温度：2 5 °C 解析チャンネル：PDA 2 7 5 . 0 n m 保持時間 (分) : 1 2 . 1 2 2
3 5 7	MS(ESI) m/z;484 [M+H] ⁺	 実施例 3 5 1 と反対の単一のエナンチオマー
		カラム：CHIRALPAK IG-3 (4. 6 × 1 5 0 mm) 移動相：メタノール／アセトニトリル／ジエチルアミン (9 0 / 1 0 / 0 . 1) 流速：0 . 5 m L / m i n 温度：2 5 °C 解析チャンネル：PDA 2 7 5 . 0 n m 保持時間 (分) : 8 . 4 4 4

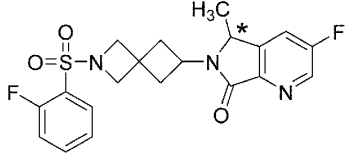
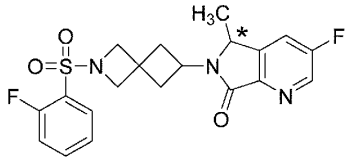
[表28-6]

358	MS(ESI) m/z;401 [M+H] ⁺	単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IA-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：ヘキサン／エタノール (40／60) 流速：0.5 mL/min 温度：25℃ 解析チャンネル：200～400 nm 保持時間 (分)：11.844
359	MS(ESI) m/z;401 [M+H] ⁺	実施例358と反対の単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IA-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：ヘキサン／エタノール (40／60) 流速：0.5 mL/min 温度：25℃ 解析チャンネル：200～400 nm 保持時間 (分)：13.789

[表28-7]

360	MS(ESI) m/z;402 [M+H] ⁺	単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：メチルtert-ブチルエーテル/メタノール/ジエチルアミン (50/50/0.1) 流速：0.5 mL/min 温度：25℃ 解析チャンネル：200～400 nm 保持時間 (分)：12.161
361	MS(ESI) m/z;402 [M+H] ⁺	実施例360と反対の単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：メチルtert-ブチルエーテル/メタノール/ジエチルアミン (50/50/0.1) 流速：0.5 mL/min 温度：25℃ 解析チャンネル：200～400 nm 保持時間 (分)：13.783

[表28-8]

3 6 2	MS(ESI) m/z;420 [M+H] ⁺	 単一のエナンチオマー
		カラム：CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：メチル t e r t -ブチルエーテル/メタノール/ ジエチルアミン (60/40/0.1) 流速：0.5 mL/min 温度：25℃ 解析チャンネル：200～400 nm 保持時間 (分)：12.326
3 6 3	MS(ESI) m/z;420 [M+H] ⁺	 実施例 3 6 2 と反対の単一のエナンチオマー
		カラム：CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6 × 150 mm) 移動相：メチル t e r t -ブチルエーテル/メタノール/ ジエチルアミン (60/40/0.1) 流速：0.5 mL/min 温度：25℃ 解析チャンネル：200～400 nm 保持時間 (分)：13.974

[表28-9]

3 6 4	MS(ESI) m/z;470 [M+H] ⁺	単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IA-3 (4.6 × 150 mm) 移動相：メチルtert-ブチルエーテル／エタノール／ジエチルアミン (85 / 15 / 0.1) 流速：0.5 mL / min 温度：25℃ 解析チャンネル：PDA 274.0 nm 保持時間 (分)：9.513
3 6 5	MS(ESI) m/z;470 [M+H] ⁺	実施例 3 6 4 と反対の単一のエナンチオマー カラム：CHIRALPAK IA-3 (4.6 × 150 mm) 移動相：メチルtert-ブチルエーテル／エタノール／ジエチルアミン (85 / 15 / 0.1) 流速：0.5 mL / min 温度：25℃ 解析チャンネル：PDA 274.0 nm 保持時間 (分)：12.288

[0299] 実施例 3 6 6 ～ 3 6 8：

対応する原料化合物を実施例 1 と同様にして処理して、下記表 2 9 に記載の化合物を得た。

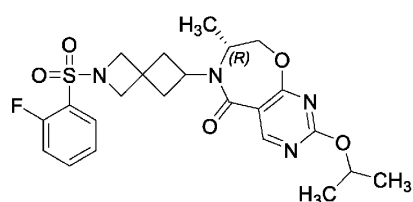
[表29]

実施例	構造式	物性値等
3 6 6		MS (ESI) m/z ; 474 $[M+H]^+$
3 6 7		MS (ESI) m/z ; 487 $[M+H]^+$
3 6 8		MS (ESI) m/z ; 461 $[M+H]^+$

[0300] 実施例 3 6 9

(7R) - 6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 2 - プロパン - 2 - イル
 オキシ - 7, 8 - ジヒドロピリミド [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オンの製造

[化92]



(7R) - 2 - クロロ - 6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジ
 ヒドロピリミド [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン 80 m
 g を N, N - ジメチルホルムアミド 1. 7 mL に溶解させ、氷冷下、2 - プ
 ロパノール 26. 2 μ L, 水素化ナトリウム (60%) 13. 7 mg を加え

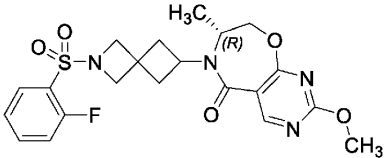
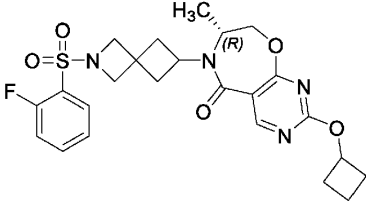
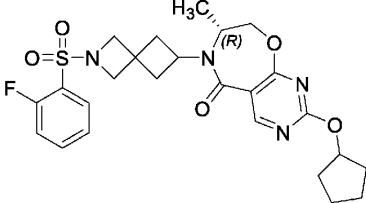
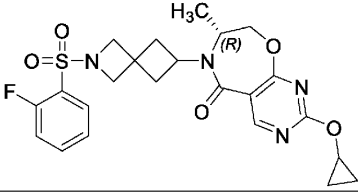
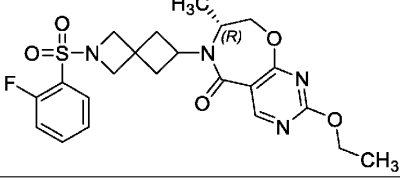
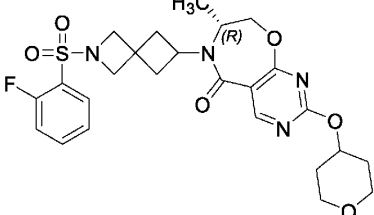
、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～20／80）にて精製することにより、(7R)-6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-2-プロパン-2-イルオキシ-7,8-ジヒドロピルイミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン-5-オン34mg（収率40%）を無色粉末として得た。

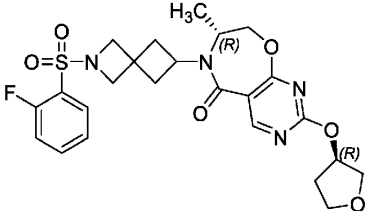
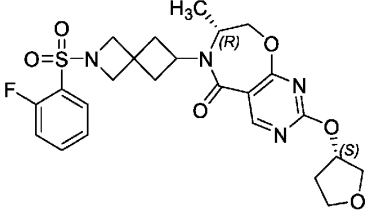
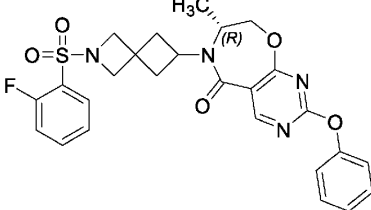
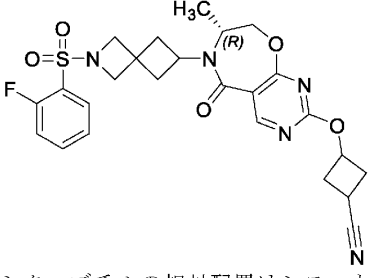
MS (ESI) m/z : 491 [M+H]⁺

[0301] 実施例370～379：

対応する原料化合物を実施例369と同様にして処理して、下記表30に記載の化合物を得た。

[表30]

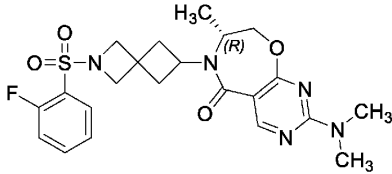
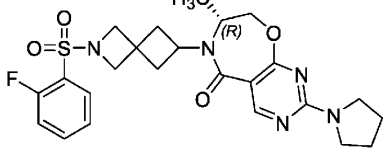
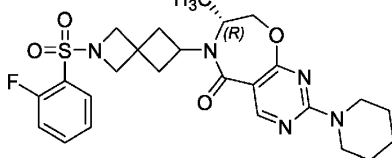
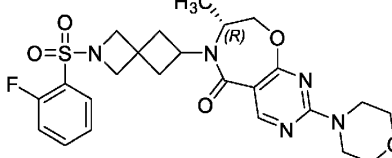
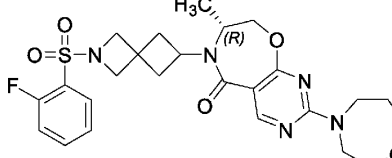
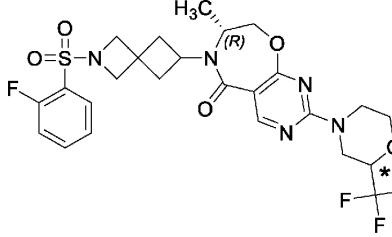
実施例	構造式	物性値等
370		MS (ESI) m/z ; 463 $[M+H]^+$
371		MS (ESI) m/z ; 503 $[M+H]^+$
372		MS (ESI) m/z ; 517 $[M+H]^+$
373		MS (ESI) m/z ; 489 $[M+H]^+$
374		MS (ESI) m/z ; 477 $[M+H]^+$
375		MS (ESI) m/z ; 533 $[M+H]^+$

3 7 6		MS (ESI) m/z: 519 [M+H] ⁺
3 7 7		MS (ESI) m/z: 519 [M+H] ⁺
3 7 8		MS (ESI) m/z: 525 [M+H] ⁺
3 7 9	 シクロブチルの相対配置はシス，トランスの混合物	MS (ESI) m/z: 528 [M+H] ⁺

[0302] 実施例 380～412：

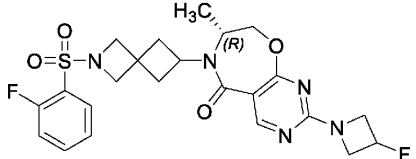
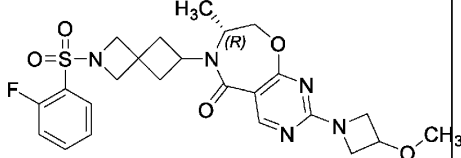
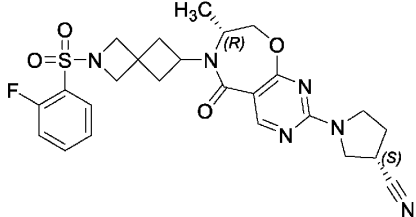
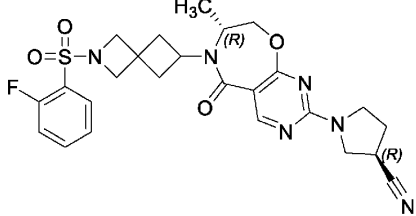
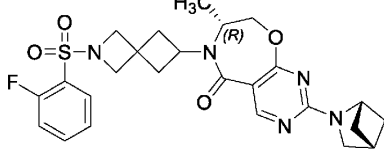
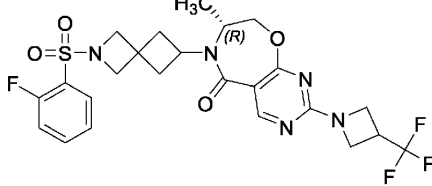
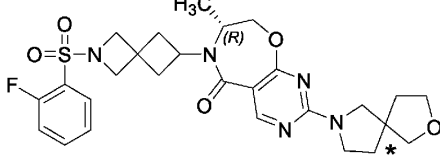
対応する原料化合物を実施例 168 と同様にして処理して、下記表 31 に記載の化合物を得た。

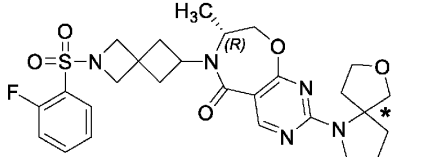
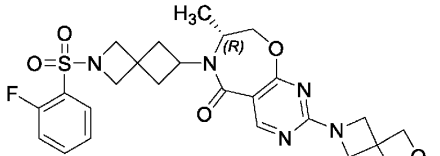
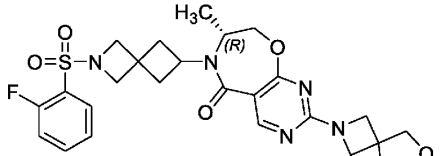
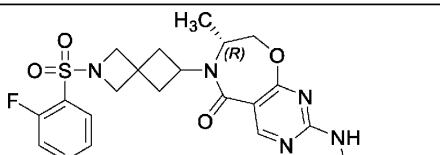
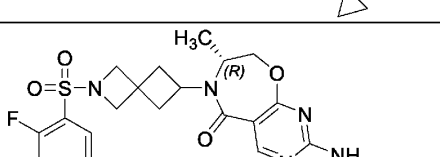
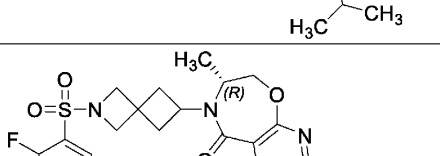
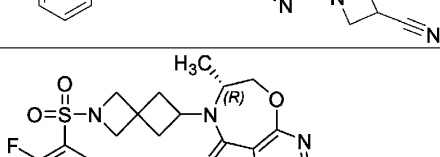
[表31]

実施例	構造式	物性値等
380		MS(ESI) m/z ; 476 $[M+H]^+$
381		MS(ESI) m/z ; 502 $[M+H]^+$
382		MS(ESI) m/z ; 516 $[M+H]^+$
383		MS(ESI) m/z ; 518 $[M+H]^+$
384		MS(ESI) m/z ; 532 $[M+H]^+$
385	 (3R), 2種のジアステレオマー混合物	MS(ESI) m/z ; 586 $[M+H]^+$

3 8 6	(3 R), 2 種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z; 532 [M+H] ⁺
3 8 7		MS (ESI) m/z; 546 [M+H] ⁺
3 8 8		MS (ESI) m/z; 544 [M+H] ⁺
3 8 9		MS (ESI) m/z; 544 [M+H] ⁺
3 9 0		MS (ESI) m/z; 558.5 [M+H] ⁺
3 9 1		MS (ESI) m/z; 554 [M+H] ⁺

3 9 2		MS (ESI) m/z; 530 [M+H] ⁺
3 9 3		MS (ESI) m/z; 532 [M+H] ⁺
3 9 4		MS (ESI) m/z; 532 [M+H] ⁺
3 9 5		MS (ESI) m/z; 488 [M+H] ⁺
3 9 6		MS (ESI) m/z; 530 [M+H] ⁺
3 9 7		MS (ESI) m/z; 530 [M+H] ⁺
3 9 8		MS (ESI) m/z; 530 [M+H] ⁺

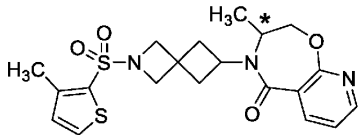
3 9 9		MS (ESI) m/z ; 506 [M+H] ⁺
4 0 0		MS (ESI) m/z ; 517 [M+H] ⁺
4 0 1		MS (ESI) m/z ; 527 [M+H] ⁺
4 0 2		MS (ESI) m/z ; 527 [M+H] ⁺
4 0 3		MS (ESI) m/z ; 514 [M+H] ⁺
4 0 4		MS (ESI) m/z ; 556 [M+H] ⁺
4 0 5	 (3 R), 2 種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z ; 558 [M+H] ⁺

4 0 6	 (3 R), 2 種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z; 558 [M+H] ⁺
4 0 7		MS (ESI) m/z; 530 [M+H] ⁺
4 0 8		MS (ESI) m/z; 544 [M+H] ⁺
4 0 9		MS (ESI) m/z; 488 [M+H] ⁺
4 1 0		MS (ESI) m/z; 490 [M+H] ⁺
4 1 1		MS (ESI) m/z; 513 [M+H] ⁺
4 1 2		MS (ESI) m/z; 544 [M+H] ⁺

[0303] 実施例 4 1 3

対応する原料化合物を実施例 7 0 と同様にして処理して、下記表 3 2 に記載の化合物を得た。

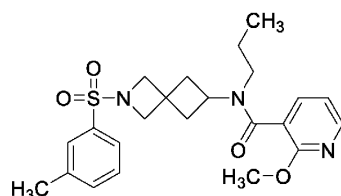
[表32]

4 1 3		MS(ESI) m/z: 434 [M+H] ⁺
-------	---	-------------------------------------

[0304] 実施例 4 1 4

2-メトキシ-N-[2-(3-メチルフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-プロピルピリジン-3-カルボキサミドの製造

[化93]



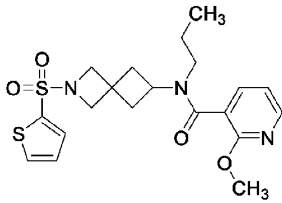
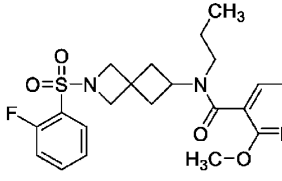
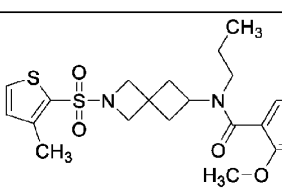
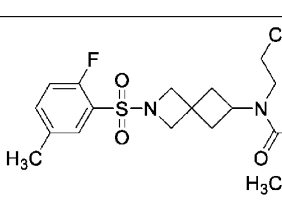
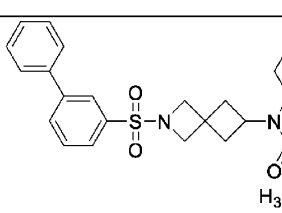
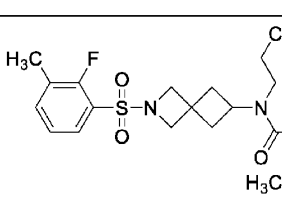
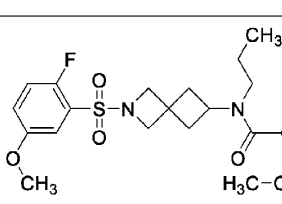
[0305] N-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)-2-メトキシ-N-プロピルピリジン-3-カルボキサミド 50 mg の塩化メチレン 1.5 mL 混合物に、3-メチルベンゼンスルホニルクロライド 0.0376 mL およびトリエチルアミン 0.072 mL を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、メタノールに希釈し、1 M 塩酸を加え中和した後、逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル = 60/40 ~ 30/70) で精製することにより、標題化合物 51.4 mg (収率 67.1%) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 444 [M+H]⁺

[0306] 実施例 4 1 5 ~ 4 2 1

対応する原料化合物を実施例 4 1 4 と同様にして処理して、下記表 3 3 に記載の化合物を得た。

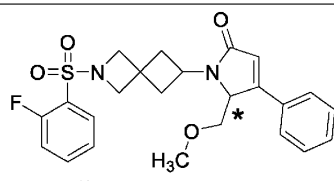
[表33]

実施例	構造式	物性値等
4 1 5		MS (ESI) m/z : 436 $[M+H]^+$
4 1 6		MS (ESI) m/z : 448 $[M+H]^+$
4 1 7		MS (ESI) m/z : 450 $[M+H]^+$
4 1 8		MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$
4 1 9		MS (ESI) m/z : 506 $[M+H]^+$
4 2 0		MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$
4 2 1		MS (ESI) m/z : 478 $[M+H]^+$

[0307] 実施例 4 2 2

対応する原料化合物を実施例 4 5 と同様にして処理して、下記表 3 4 に記載の化合物を得た。

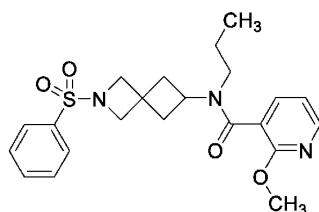
[表34]

実施例	構造式	物性値等
4 2 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 457 $[M+H]^+$

[0308] 実施例 4 2 3

N-〔2-（ベンゼンスルホニル）-2-アザスピロ〔3．3〕ヘプタン-6-イル〕-2-メトキシ-N-プロピルピリジン-3-カルボキサミドの製造

[化94]



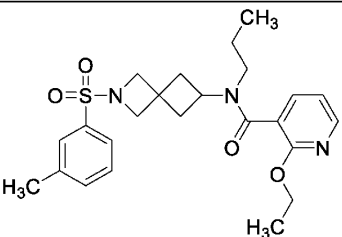
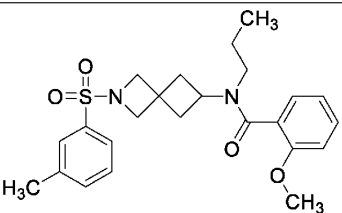
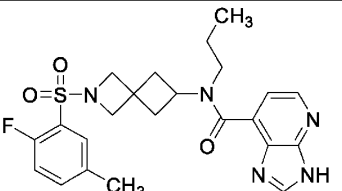
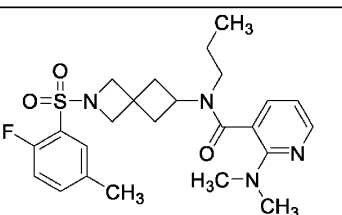
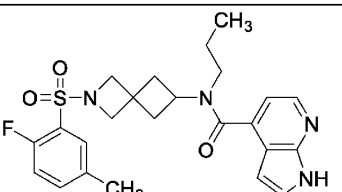
[0309] 2-（ベンゼンスルホニル）-N-プロピル-2-アザスピロ〔3．3〕ヘプタン-6-アミン 7 4. 8 mg および 2-メトキシピリジン-3-カルボン酸 5 5. 0 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1. 0 mL 混合物に、HATU 1 3 3 mg およびジイソプロピルエチルアミン 1 5 0 μ L を加え、室温で 1 時間 4 5 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣を、逆相 HPLC（溶媒：1 0 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝6 0／4 0～3 0／7 0）で精製することにより、標題化合物 9 4. 6 mg（収率 8 7 %）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 430 $[M+H]^+$

[0310] 実施例 424～431

対応する原料化合物を実施例 423と同様にして処理して、下記表 35 に記載の化合物を得た。

[表35]

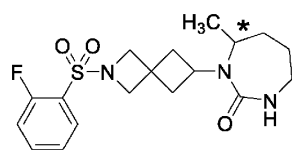
実施例	構造式	物性値等
424		MS (ESI) m/z ; 458 $[M+H]^+$
425		MS (ESI) m/z ; 443 $[M+H]^+$
426		MS (ESI) m/z ; 472 $[M+H]^+$
427		MS (ESI) m/z ; 475 $[M+H]^+$
428		MS (ESI) m/z ; 471 $[M+H]^+$

4 2 9		MS (ESI) m/z; 487 [M+H] ⁺
4 3 0		MS (ESI) m/z; 485 [M+H] ⁺
4 3 1		MS (ESI) m/z; 471 [M+H] ⁺

[0311] 実施例 4 3 2

1 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 1, 3 - ジアゼパン - 2 - オンの製造

[化95]



ラセミ体

[0312] 4 - N - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] ペンタン - 1, 4 - ジアミン 30 mg の N, N - ジメチルホルムアミド 0. 42 mL 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 0. 044 mL およびカルボニルジイミダゾール 15. 1 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物にカルボニルジイミダゾール 9. 6 mg

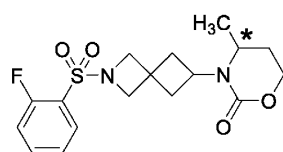
を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、有機層をPhase separator(R)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC(溶媒:10mM炭酸アンモニウム水溶液/アセトニトリル=80/20~50/50)で精製することにより、標題化合物5.3mg(収率16%)を無色粉体として得た。

MS(ESI) m/z: 382 [M+H]⁺

[0313] 実施例433

3-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-4-メチル-1,3-オキサジナン-2-オンの製造

[化96]



ラセミ体

[0314] (1) 2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン100mgおよび4-ヒドロキシ-2-ブタノン48.9mgの塩化メチレン1.85mL混合物に、酢酸0.021mLおよびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド133.3mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌した後、有機層をPhase separator(R)で分離し、減圧濃縮することで、3-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]ブタン-1-オール粗生成物を得た。

(2) 上記(1)で得られた3-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]ブタン-1-オール粗生成物の塩化メチレン1.85mL溶液にトリエチルアミン

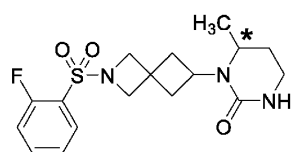
0.154 mL およびカルボニルジイミダゾール 120 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した後、ジメチルアミノピリジン 9.0 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～98／2）で精製することにより、標題化合物 115 mg（2 段階収率 78%）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 369 [M+H]⁺

[0315] 実施例 434

1-〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-6-メチル-1,3-ジアジナン-2-オンの製造

[化97]



ラセミ体

[0316] N-〔3-〔〔2-（2-フルオロフェニル）スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕アミノ〕ブチル〕カルバミン酸ベンジル 250 mg、カルボニルジイミダゾール 133 mg およびトリエチルアミン 0.20 mL のテトラヒドロフラン 2.4 mL 混合物に 10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応系内を窒素置換した後、カルボニルジイミダゾール 133 mg およびトリエチルアミン 0.20 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ過により除き、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に塩化メチレン 3.2 mL およびトリエチルアミン 0.067 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した後、2 日間静置した。反応混合物を減圧濃縮した後、得られた残渣を逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝80／20～50／50）で精製することにより、標題化合物 155 mg（収率 87%）を無

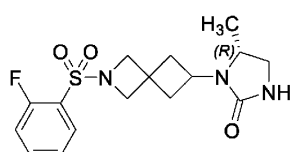
色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 368 $[M+H]^+$

[0317] 実施例 435

(5R) - 1 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] - 5-メチルイミダゾリジン - 2-オンの製造

[化98]



[0318] (1) N - [(2R) - 2 - [[2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] アミノ] プロピル] カルバミン酸ベンジル 200 mg のテトラヒドロフラン混合物に 10%パラジウム炭素を 20 mg 加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。不溶物をろ過により除き、濾液を減圧濃縮することで、(2R) - N2 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] プロパン - 1, 2-ジアミンの粗生成物を得た。

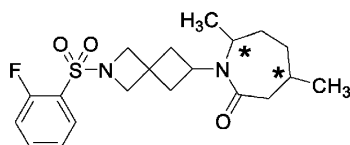
(2) 上記 (1) で得られた (2R) - N2 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル - 2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6-イル] プロパン - 1, 2-ジアミンの粗生成物に、塩化メチレン 4. 3 mL、トリエチルアミン 0. 18 mL およびカルボニルジイミダゾール 140 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物にジメチルアミノピリジン 2. 6 mg を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒 : 酢酸エチル / メタノール = 100 / 0 ~ 95 / 5) で精製することにより、標題化合物 122 mg (収率 76%) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 354 $[M+H]^+$

[0319] 実施例 4 3 6

(4 R *, 7 S *) - 1 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 4 , 7 - ジメチルアゼパン - 2 - オン

[化99]



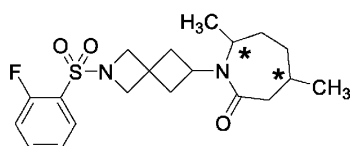
相対配置シス ラセミ体

および

実施例 4 3 7

(4 R *, 7 R *) - 1 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] - 4 , 7 - ジメチルアゼパン - 2 - オン の製造

[化100]



相対配置トランス ラセミ体

[0320] (1) 2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - アミン 1 0 0 m g 、 3 - メチル - 6 - オキシヘプタン酸 8 7 . 8 m g の塩化メチレン 1 . 8 5 m L 混合物に酢酸 0 . 0 2 1 m L およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 1 3 3 . 3 m g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加えて攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相 H P L C (溶媒 : 1 0 m M 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 9 0 / 1 0 ~ 6 0 / 4 0) で精製することにより、6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 6 - イル] アミノ] - 3 - メチル - ヘプタン酸のジアステレオマー

混合物として得た。

(2) 上記(1)で得られた6-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]-3-メチル-ヘプタン酸のジアステレオマー混合物を実施例423と同様にして処理し、ジアステレオマーを分離することで標題化合物を得た。

[0321] 実施例436 (4R*, 7S*)-1-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-4,7-ジメチルアゼパン-2-オン 40mg (2段階収率39%)

MS (ESI) m/z : 395 [M+H]⁺

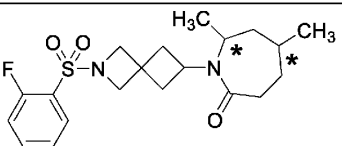
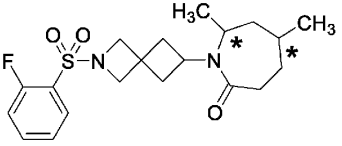
[0322] 実施例437 (4R*, 7R*)-1-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-4,7-ジメチルアゼパン-2-オン 47.3mg (2段階収率46%)

MS (ESI) m/z : 395 [M+H]⁺

[0323] 実施例438~439

対応する原料化合物を実施例436および437と同様にして処理して、下記表36に記載の化合物を得た。

[表36]

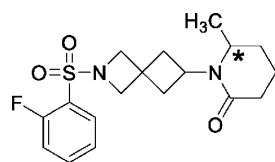
実施例	構造式	物性値等
438	 トランス ラセミ体	MS (ESI) m/z; 395 [M+H] ⁺
439	 シス ラセミ体	MS (ESI) m/z; 395 [M+H] ⁺

[0324] 実施例440

1-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]

〕ヘプタン-6-イル〕-6-メチルピペリジン-2-オンの製造

[化101]



ラセミ体

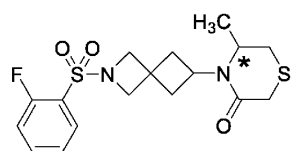
[0325] 2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-アミン 1.61 g およびアセトニトリル 3.0 mL 混合物に、5-オキソヘキサノ酸エチル 0.15 mL、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 1.90 g および酢酸 0.025 mL を加え、室温で 16 時間 30 分間攪拌した。反応混合物をさらに終夜加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加えた。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 70 / 30 ~ 40 / 60) で精製することにより、標題化合物 1.20 g (収率 55%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 367 $[M+H]^+$

[0326] 实施例 4 4 1

4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5-メチルチオモルホリン-3-オンの製造

[化102]



ラセミ体

[0327] (1) 2-[2-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピルスルファニル]

酢酸エチル 430 mg、テトラヒドロフラン 2.0 mL およびエタノール 2.0 mL 混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.5 mL を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸 1.5 mL を加え、減圧濃縮することで、2-[2-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピルスルファニル]酢酸の粗生成物を得た。

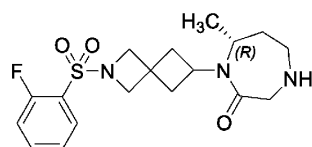
(2) 上記(1)で得られた粗生成物を実施例 423 と同様にして処理し、標題化合物 352 mg (収率 92%) 無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 385 $[M+H]^+$

[0328] 実施例 442

(7R)-1-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-1,4-ジアゼパン-2-オンの製造

[化103]



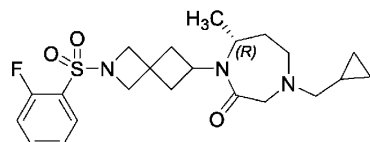
[0329] tert-ブチル (5R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5-メチル-3-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート 1.39 g および塩化メチレン 13.4 mL の混合物にトリメチルシリル トリフルオロメタン スルホナート 0.55 mL を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを加え攪拌した。有機層を Phase-separator(R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル/メタノール = 100/0 ~ 90/10) で精製することにより、標題化合物 729 mg (収率 71%) を無色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 382 $[M+H]^+$

[0330] 実施例 4 4 3

(7 R) - 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 2 - オンの製造

[化104]



[0331] (7 R) - 1 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 1, 4 - ジアゼパン - 2 - オン 15 mg、シクロプロパンカルボキシアリド 3. 58 mg、酢酸 2. 3 μ L および塩化メチレン 0. 2 mL の混合物を室温で 10 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 12. 5 mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレン 1 mL と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 mL を加え攪拌した後、有機相を Phase-separator (R) で分離し、濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC (溶媒: 10 mM 炭酸アンモニウム水溶液 / アセトニトリル = 70 / 30 ~ 40 / 60) で精製することにより、標題化合物 12. 5 mg (収率 73%) を得た。

MS (ESI) m/z : 436 [M+H]⁺

[0332] 実施例 4 4 4 ~ 4 4 8

対応する原料化合物を実施例 4 4 3 と同様にして処理して、下記表 3 7 に記載の化合物を得た。

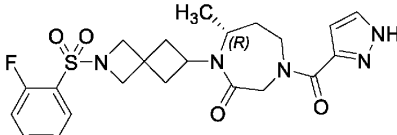
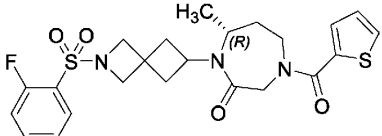
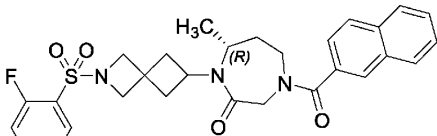
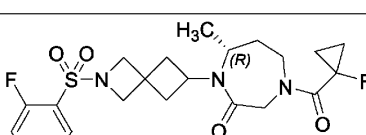
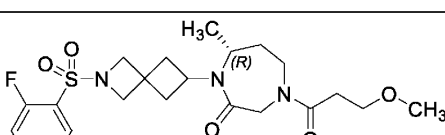
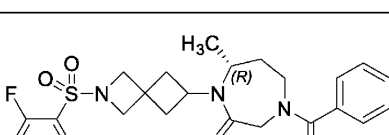
[表37]

実施例	構造式	物性値等
4 4 4		MS (ESI) m/z; 396 [M+H] ⁺
4 4 5		MS (ESI) m/z; 463 [M+H] ⁺
4 4 6		MS (ESI) m/z; 472 [M+H] ⁺
4 4 7		MS (ESI) m/z; 466 [M+H] ⁺
4 4 8		MS (ESI) m/z; 478 [M+H] ⁺

[0333] 実施例 4 4 9 ～ 4 5 4

(7R)-1-[[2-((2-フルオロフェニル)スルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-1,4-ジアゼパン-2-オンと対応する試薬を用いて、実施例 4 2 3 と同様にして処理して、下記表 3 8 に記載の化合物を得た。

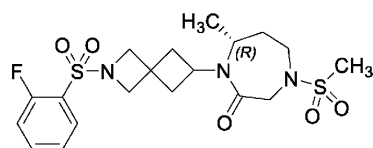
[表38]

実施例	構造式	物性値等
4 4 9		MS (ESI) m/z ; 476 $[M+H]^+$
4 5 0		MS (ESI) m/z ; 492 $[M+H]^+$
4 5 1		MS (ESI) m/z ; 536 $[M+H]^+$
4 5 2		MS (ESI) m/z ; 468 $[M+H]^+$
4 5 3		MS (ESI) m/z ; 468 $[M+H]^+$
4 5 4		MS (ESI) m/z ; 486 $[M+H]^+$

[0334] 実施例 4 5 5

(7R)-1-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-4-メチルスルホニル-1,4-ジアゼパン-2-オンの製造

[化105]



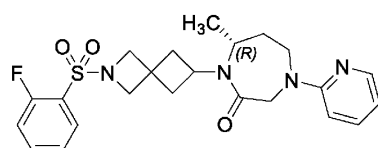
- [0335] (7R)-1-[[2-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-7-methyl-1,4-diazepan-2-one] 15 mg、ジイソプロピルエチルアミン 0.02 mL および塩化メチレン 0.4 mL の混合物にメタンスルホン酸無水物 13.7 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加えて攪拌した後、有機層を Phase-separator (R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC (溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル = 70／30 ~ 40／60) で精製することにより、標題化合物 17.4 mg (収率 96%) を無色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 460 [M+H]⁺

[0336] 実施例 456

(7R)-1-[[2-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-7-methyl-4-pyridin-2-yl-1,4-diazepan-2-one] の製造

[化106]



- [0337] トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム 1.8 mg、1,3-ビス (2,6-ジイソプロピルフェニル) イミダゾリウム クロリド 1.7 mg、ナトリウム t-ブトキシド 6.6 mg および 1,4-ジオキサン 1 mL 混合物に、(7R)-1-[[2-[(2-fluorophenyl)sulfonyl]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-yl]-7-methyl-1,4-diazepan-2-one]

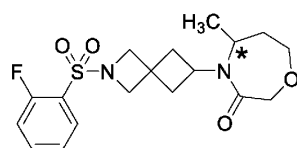
ゼパンー２－オン 15 mg および 2－ブロモピリジン 18.6 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した後、4 時間加熱還流した。反応混合物に 2－ブロモピリジン 18.6 mg、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム 1.8 mg および 1,3－ビス（2,6－ジイソプロピルフェニル）イミダゾリウム クロリド 1.7 mg を加え、3 時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水およびクロロホルムを加えて攪拌した。有機層を Phase separator (R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～0／100）で精製した後、再度逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝60／40～30／70）で精製することにより、標題化合物 7.5 mg（収率 4.2%）を無色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 459 [M+H]⁺

[0338] 実施例 457

4－〔2－（2－フルオロフェニル）スルホニル－2－アザスピロ〔3.3〕ヘプタン－6－イル〕－5－メチル－1,4－オキサゼパン－3－オンの製造

[化107]



ラセミ体

[0339] 2－クロロ－N－〔2－（2－フルオロフェニル）スルホニル－2－アザスピロ〔3.3〕ヘプタン－6－イル〕－N－（4－ヒドロキシブタン－2－イル）アセトアミド 80 mg および N,N－ジメチルホルムアミド 0.95 mL の混合物に氷冷下、水素化ナトリウム（60%）8.4 mg を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を Phase separator (R) で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸

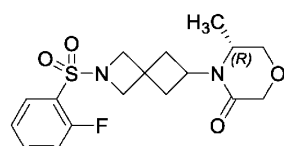
アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）で精製することにより、標題化合物2.6mg（収率3.6％）を淡黄色粘体として得た。

MS（ESI） m/z ：383 $[M+H]^+$

[0340] 実施例458

（5R）－4－〔2－（2－フルオロフェニル）スルホニル－2－アザスピロ〔3.3〕ヘプタン－6－イル〕－5－メチルモルホリン－3－オンの製造

[化108]



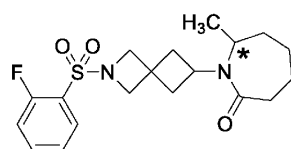
[0341] （2R）－2－〔〔2－（2－フルオロフェニル）スルホニル－2－アザスピロ〔3.3〕ヘプタン－6－イル〕アミノ〕プロパン－1－オール50mg、トリエチルアミン75 μ Lおよびテトラヒドロフラン1.5mL混合物に2-クロロアセチルクロリド38 μ Lを滴下し、1時間20分間攪拌した。反応混合物に28％ナトリウムメトキシドメタノール溶液90 μ Lを加え、2時間攪拌した後、28％ナトリウムメトキシドメタノール溶液50 μ Lを加え終夜攪拌した。再度28％ナトリウムメトキシドメタノール溶液50 μ Lを加え、4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、1M塩酸により中和し、クロロホルムを加え攪拌した。有機層をPhase-separator(R)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLC（溶媒：10mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝80／20～50／50）で精製することにより、標題化合物29.4mg（収率52％）を黄色固体として得た。

MS（ESI） m/z ：369 $[M+H]^+$

[0342] 実施例459

1－〔2－（2－フルオロフェニル）スルホニル－2－アザスピロ〔3.3〕

〕ヘプタン-6-イル〕-7-メチルアゼパン-2-オンの製造
[化109]



ラセミ体

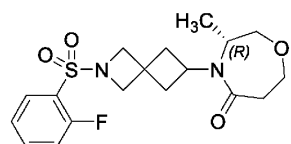
[0343] 1-〔2-〔2-フルオロフェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-アゼピン-7-オンを用いて、実施例85と同様にして処理することで、標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 381 [M+H]⁺

[0344] 実施例460

(3R)-4-〔2-〔2-フルオロフェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-3-メチル-1,4-オキサゼパン-5-オンの製造

[化110]



[0345] 3-〔(2R)-2-〔〔2-〔2-フルオロフェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕アミノ〕プロポキシ〕プロパン酸 tert-ブチルを実施例442、実施例423の順に同様にして処理することで、標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 383 [M+H]⁺

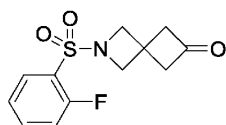
[0346] 上記実施例化合物を製造するにあたり、原料化合物及び中間体としては、市販の試薬、又はそれら試薬から既存の手法及びそれに準ずる方法で化学修飾した化合物を用いることができる。また、以下の参考例に記載の化合物を

用いて製造することができる。

[0347] 参考例 1

2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3, 3]ヘプタン-6-オンの製造

[化111]



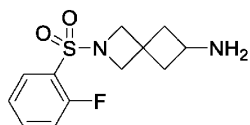
[0348] 6-オキソ-2-アザスピロ[3, 3]-ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル 27.0 g をジクロロメタン 250 mL に溶解させ、氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 24.7 mL を5分かけて滴下した。室温へと昇温し0.5時間攪拌した(反応液1)。2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド 24.9 g をジクロロメタン 250 mL に溶解させ、氷冷下トリエチルアミン 35.5 mL を加えた。ここに前述の反応液1を10分かけて滴下した。その後室温へと昇温し、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、溶媒量を半分にした。有機層に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加えて2回洗浄し、続けて1 N塩酸で2回洗浄した。再度1 N水酸化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン／酢酸エチルで懸濁洗浄し、固体をろ取、減圧乾燥させることで標題化合物 24.8 g (収率 72%) を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 270 [M+H]⁺

[0349] 参考例 2

2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3, 3]ヘプタン-6-アミンの製造

[化112]



[0350] (1) 200 mL ナスフラスコに 6-アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル 3. 17 g をはかりとり、ジクロロメタン 50 mL およびトリエチルアミン 3. 5 mL を加え氷冷下撹拌した。次いで 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 4. 03 g を加え、室温下で 15 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温下で 5 分間撹拌した。反応液に酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 混合溶媒および飽和食塩水を加え有機層を抽出した。水層を再度、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 混合溶媒で抽出し有機層を混合した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた無色固体 5. 66 g に酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 5 混合溶媒 60 mL を加え懸濁させた後、固体をろ取り、減圧乾燥することにより 6-[(2-ニトロフェニル) スルホニルアミノ]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル 5. 45 g (収率 92%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 396 [M-H]⁻

(2) 200 mL ナスフラスコに上記 (1) で得られた 6-[(2-ニトロフェニル) スルホニルアミノ]-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル 5. 45 g をはかりとり、ジクロロメタン 45 mL を加え氷冷下撹拌した。次いでトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 3. 4 mL を加え、その後室温下で 80 分間撹拌した。反応溶液を減圧下濃縮することにより N-(2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド トリフルオロメタンスルホン酸塩 8. 07 g (収率 88%) を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 298 [M+H]⁺

(3) 200 mL ナスフラスコに上記 (2) で得られた N-(2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド トリフルオロメタンスルホン酸塩 8. 07 g をはかりとり塩化メチレン 60 mL およびトリエチルアミン 5. 0 mL を加え氷冷下撹拌した。次いで 2-

フルオロベンゼンスルホニルクロリド 3.19 g を加え、氷冷下で 105 分間攪拌した。その後、トリエチルアミン 2.5 mL および 2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド 0.50 g を追加添加し、室温下で 15 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル：ヘキサン＝1：1 混合溶媒で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた茶色固体 7.33 g をクロロホルム 25 mL に懸濁させた後、固体をろ取、クロロホルム 5 mL で洗浄後、減圧乾燥することにより N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド 2.54 g を無色粉末として得た。ろ取後の母液を減圧下濃縮し、得られた茶色固体をクロロホルム 6 mL に懸濁させた後、固体をろ取、クロロホルム 4 mL で洗浄後、減圧乾燥することにより N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド 1.57 g を無色粉末として得た。ろ取後の母液を減圧下濃縮し、得られた茶色油状物 3.15 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～15／85）で精製し淡黄色固体 1.72 g を得た。これをクロロホルム：ヘキサン＝1：1 混合溶媒 12 mL に懸濁させた後、固体をろ取、ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥することにより N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド 1.39 g を無色固体として得た。N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミドの総取得量は 5.49 g であった。

MS (ESI) m/z : 456 [M+H]⁺

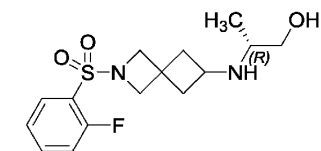
(4) 100 mL ナスフラスコに上記 (3) で得られた N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド 1.38 g をはかりとり、アセ

トニトリル 17 mL を加えた。次いで炭酸セシウム 1.48 g および 4-エチルチオフェノール 500 μ L を加え室温下で 80 分間攪拌した。その後、4-エチルチオフェノール 200 μ L を追加添加し、室温下で 4 時間攪拌した。反応液に水および 1 mol/L 塩酸 15 mL を加え pH ~ 2 とした。ここにヘキサンを加え、水層を抽出した。有機層に再度水を加え、水層を抽出した。水層をあわせて、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 16 mL および飽和重曹水を加え pH ~ 9 とした後、クロロホルム (100 mL $\times$ 2 回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過、溶液を減圧下濃縮することにより標題化合物 770 mg (収率 94%) を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 271 [M+H]⁺

[0351] 参考例 3

(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-オール



[0352] 2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オン 24.8 g をジクロロメタン 300 mL に溶解させ、(2R)-2-アミノプロパン-1-オール 8.98 g、酢酸 5.26 mL を加えた。氷冷下、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 39.0 g を 4 回に分けゆっくりと加えた。室温に昇温し、3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。(粗生成物 1)。一方、水層に塩化ナトリウムを加えて飽和させ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮することで標題化合物 5.37 g (収率

18%)を薄黄色粉末として得た。

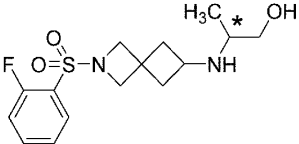
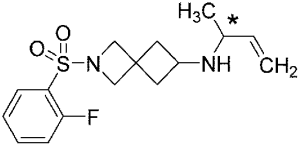
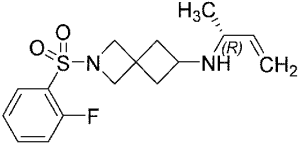
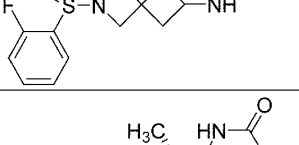
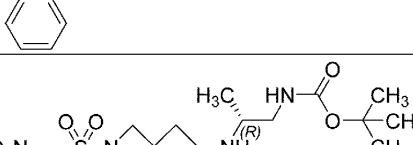
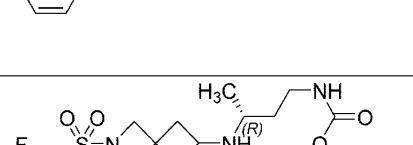
この結晶を粗生成物1に加えて結晶化させ、ヘキサン／酢酸エチルで懸濁洗浄、生じた固体をろ取、減圧乾燥させることで標題化合物17.2g(収率57%)を白色粉末として得た。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒：酢酸エチル／メタノール=100/0～92/8)にて精製し、フラクションを集めて減圧濃縮し、得られた残渣をヘキサン／酢酸エチルで懸濁洗浄し、固体をろ取、減圧乾燥させることで標題化合物3.66g(収率12%)を白色粉末として得た。

MS(ESI) m/z : 329 [M+H]⁺

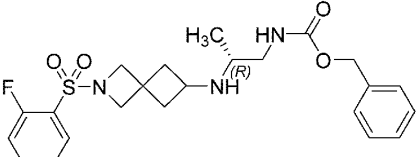
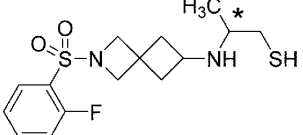
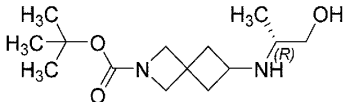
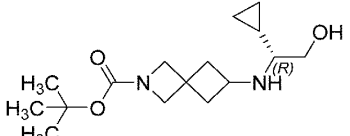
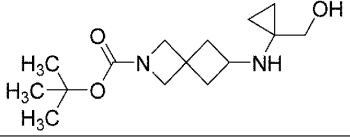
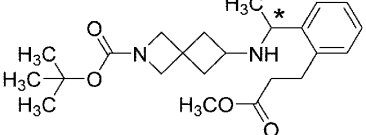
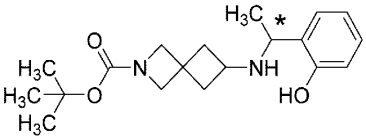
[0353] 参考例4～27：

対応する原料化合物を参考例3と同様にして処理して、下記表39に記載の化合物を得た。

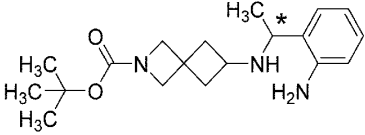
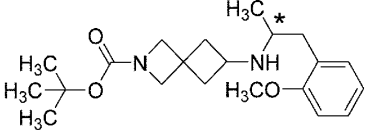
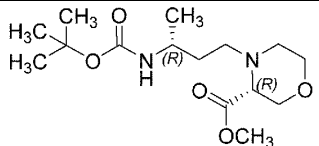
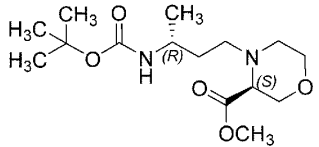
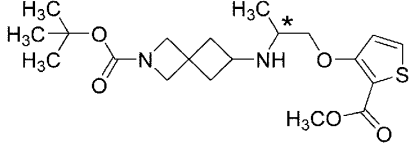
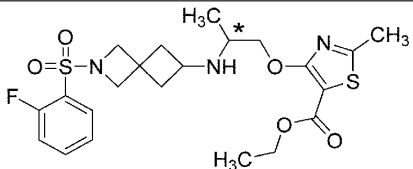
[表39-1]

参考例	構造式	物性値等
4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 329 [M+H] ⁺
5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 325 [M+H] ⁺
6		MS (ESI) m/z; 325 [M+H] ⁺
7		MS (ESI) m/z; 343 [M+H] ⁺
8		MS (ESI) m/z; 428 [M+H] ⁺
9		MS (ESI) m/z; 455 [M] ⁺
10		MS (ESI) m/z; 442 [M+H] ⁺

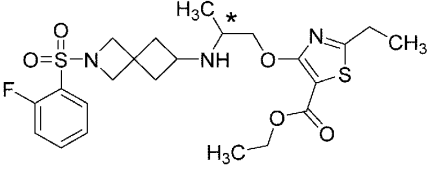
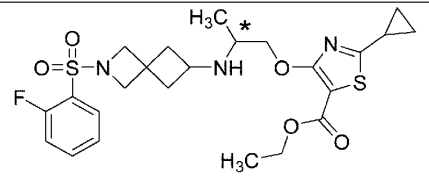
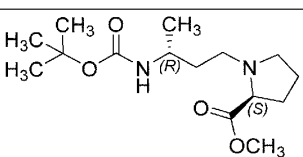
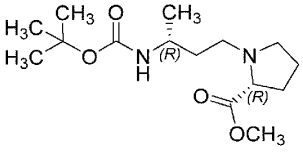
[表39-2]

1 1		MS (ESI) m/z ; 462 [M+H] ⁺
1 2	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 345 [M+H] ⁺
1 3		MS (ESI) m/z ; 271 [M+H] ⁺
1 4		MS (ESI) m/z ; 297 [M+H] ⁺
1 5		MS (ESI) m/z ; 283 [M+H] ⁺
1 6	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 403 [M+H] ⁺
1 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 333 [M+H] ⁺

[表39-3]

18	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 332 [M+H] ⁺
19	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 361 [M+H] ⁺
20		MS (ESI) m/z; 317 [M+H] ⁺
21		MS (ESI) m/z; 317 [M+H] ⁺
22	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 411 [M+H] ⁺
23	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 498 [M+H] ⁺

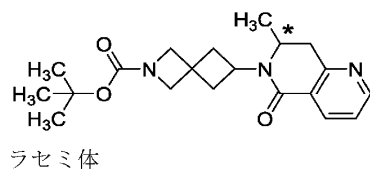
[表39-4]

2 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 512 [M+H] ⁺
2 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 524 [M+H] ⁺
2 6		MS (ESI) m/z : 301 [M+H] ⁺
2 7		MS (ESI) m/z : 301 [M+H] ⁺

[0354] 参考例 2 8

6- (7-メチル-5-オキソ-7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルの製造

[化114]



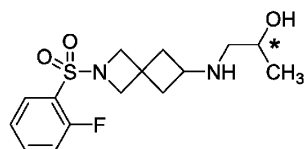
[0355] 6-アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル 180 mg、2-アセトニルピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル 155 mg (純度 39 mass %、不純物として 7-メチルピラノ

[4, 3-b] ピリジン-5-オンを含む)、酢酸0.1 mLをジクロロメタン3 mLに溶解させ、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド124 mgを加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル3 mLに溶解させ、50℃にて1時間攪拌した。80℃に昇温し、11時間攪拌した。反応液をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相HPLC（溶媒：10 mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）にて精製することにより、標題化合物22 mg（収率21%）を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 358 [M+H]⁺

[0356] 参考例29

1-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-2-オール^{*}の製造
[化115]



ラセミ体

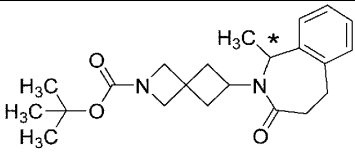
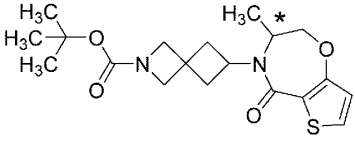
[0357] 2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン300 mgをテトラヒドロフラン1 mLに溶解させ、プロピレンオキシド155 μLを加えて室温にて15時間攪拌した。反応液にプロピレンオキシド466 μLを追加し、60℃にて15時間攪拌した。反応液にプロピレンオキシド311 μLを追加し、60℃にて2時間攪拌した。反応液をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相HPLC（溶媒：10 mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝80／20～50／50）にて精製することにより、標題化合物168 mg（収率46%）を無色粘性化合物として得た。

MS (ESI) m/z : 329 $[M+H]^+$

[0358] 参考例 30～31 :

対応する原料を用い実施例 170 と同様に処理して、下記表 40 に記載の化合物を得た。

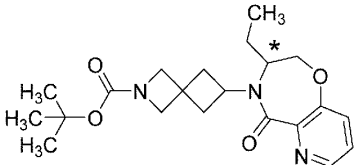
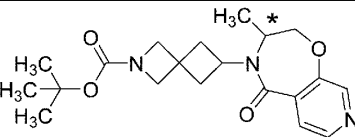
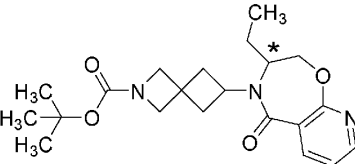
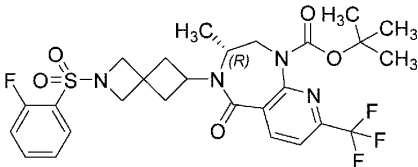
[表40]

参考例	構造式	物性値等
30	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 315 $[M-tBu+H]^+$
31	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 379 $[M+H]^+$

[0359] 参考例 32～35 :

対応する原料を用い実施例 1 と同様に処理して、下記表 41 に記載の化合物を得た。

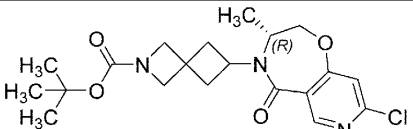
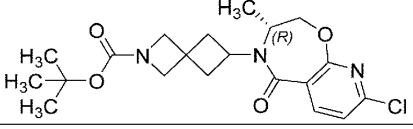
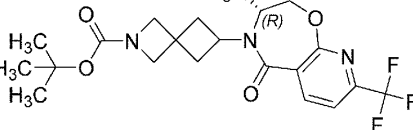
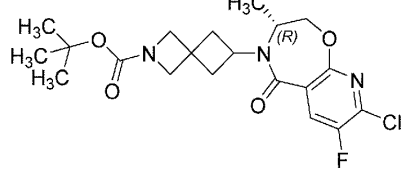
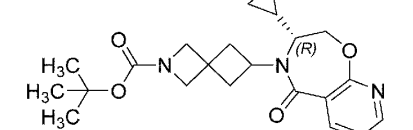
[表41]

参考例	構造式	物性値等
3 2		MS (ESI) m/z ; 388 $[M+H]^+$
3 3	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 374 $[M+H]^+$
3 4	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 388 $[M+H]^+$
3 5		MS (ESI) m/z ; 599 $[M+H]^+$

[0360] 参考例 3 6 ~ 4 0 :

対応する原料を用い実施例 8 と同様に処理して、下記表 4 2 に記載の化合物を得た。

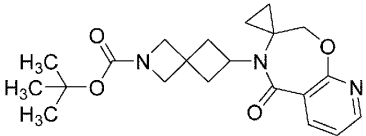
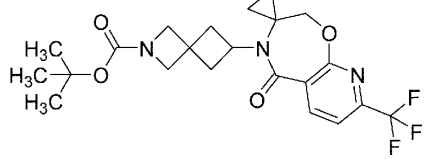
[表42]

参考例	構造式	物性値等
3 6		MS (ESI) m/z; 408/410 [M+H] ⁺
3 7		MS (ESI) m/z; 352/354 [M-tBu+H] ⁺
3 8		MS (ESI) m/z; 442 [M+H] ⁺
3 9		MS (ESI) m/z; 370/372 [M-tBu+H] ⁺
4 0		MS (ESI) m/z; 400 [M +H] ⁺

[0361] 参考例 4 1 ～ 4 2 :

対応する原料を用い実施例 4 4 と同様に処理して、下記表 4 3 に記載の化合物を得た。

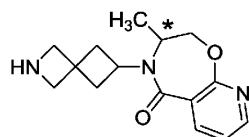
[表43]

参考例	構造式	物性値等
4 1		MS (ESI) m/z; 386 [M+H] ⁺
4 2		MS (ESI) m/z; 398 [M-tBu+H] ⁺

[0362] 参考例 4 3

4 - (2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オンの製造

[化116]



ラセミ体

[0363] 6 - (3 - メチル - 5 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 - イル) - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル 1. 36 g をジクロロメタン 17 mL に溶解し、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 0. 710 mL を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルで懸濁洗浄し、濾液を除去し、残渣を減圧乾燥した。これを水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 15 分間攪拌した後、クロロホルム、メタノール混合溶液で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮、乾燥することで、標題化合物 864 mg

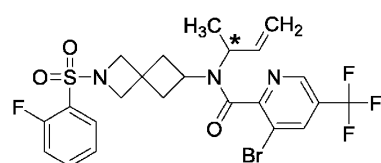
g（収率95%）を黄色油状物として得た。

MS（ESI）m/z：274 [M+H]⁺

[0364] 参考例44

3-ブロモ-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-(1-メチルアリル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボキサミドの製造

[化117]



ラセミ体

[0365] (1) 30 mLナスフラスコに3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸410 mgをはかりとり、ジクロロメタン6.0 mLを加えた。これを氷冷下攪拌し、塩化オキサリル200 μLおよびN,N-ジメチルホルムアミド10 μLを加え、室温で50分間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸クロリドの粗生成物を黄色油状物として得た。

(2) 10 mLナスフラスコに2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-N-(1-メチルアリル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン459 mgをはかりとり、ジクロロメタン6.0 mLおよびトリエチルアミン800 μLを加え氷冷下攪拌した。そこに、上記(1)で得られた3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸クロリドの粗生成物全量をジクロロメタン4.0 mLに溶かした溶液を加え、氷冷下で30分間、その後室温下で30分間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧濃縮した。得られた橙色油状物0.84 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～55／45）で精製することにより標題化合物7

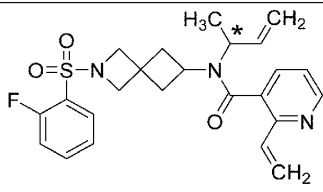
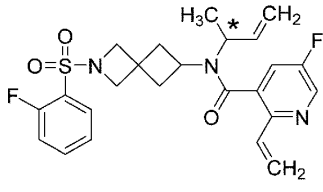
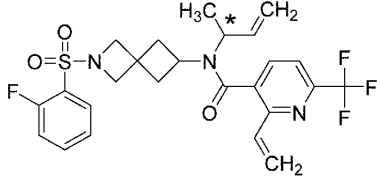
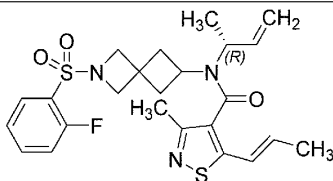
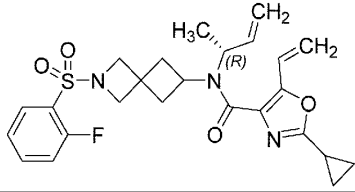
0.7 mg (収率 8.7%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 576 / 578 $[M+H]^+$

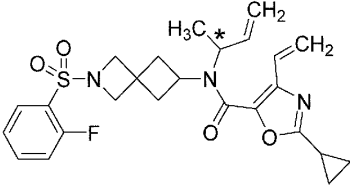
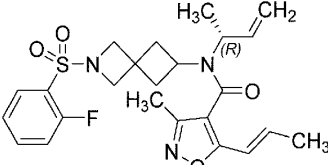
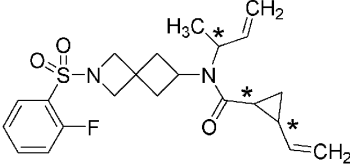
[0366] 参考例 45～52:

対応する原料化合物を参考例 44 と同様にして処理して、下記表 44 に記載の化合物を得た。

[表44-1]

参考例	構造式	物性値等
45	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 456 $[M+H]^+$
46	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$
47	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 524 $[M+H]^+$
48		MS (ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$
49		MS (ESI) m/z : 486 $[M+H]^+$

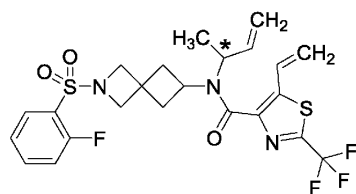
[表44-2]

5 0	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 486 $[M+H]^+$
5 1		MS (ESI) m/z : 474 $[M+H]^+$
5 2	 シクロプロパンの相対配置 (1S*, 2S*), 4種のジアステレオマー混合物	MS (ESI) m/z : 419 $[M+H]^+$

[0367] 参考例 5 3

N- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -N- (1-メチルアリル) -2- (トリフルオロメチル) -5-ビニル-チアゾール-4-カルボキサミドの製造

[化118]



ラセミ体

[0368] (1) 2- (トリフルオロメチル) -5-ビニル-チアゾール-4-カルボキシ酸エチル 106 mg をエタノール 3 mL とテトラヒドロフラン 3 mL に溶解させ、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 0.842 mL を加えて室温

にて20分撪拌した。反応混合物に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチル-ヘキサンで逆抽出した。有機層を1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、合わせた水層を6 mol/L塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、2-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-チアゾール-4-カルボン酸25.5 mg (収率27%)を白色粉末として得た。

(2) 上記(1)で得た2-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-チアゾール-4-カルボン酸25.5 mgをトルエン共沸後、ジクロロメタン2 mLに溶解させ、塩化オキサリル24.2 μ LとN,N-ジメチルホルムアミド8 μ Lを加え20分撪拌した。反応混合物を減圧濃縮し2-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-チアゾール-4-カルボニルクロリドの粗生成物を得た。

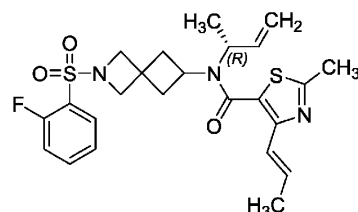
(3) 上記(2)で得た2-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-チアゾール-4-カルボニルクロリドの粗生成物をジクロロメタン3 mLに溶解させ、2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-N-(1-メチルアリル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン46.3 mgとトリエチルアミン79.4 μ Lを加え、室温にて1時間撪拌した。2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-N-(1-メチルアリル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミン50 mgを追加し、室温にて30分撪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジクロロメタンで抽出した。有機層を塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=75/25~67/33)にて精製することにより、標題化合物21.4 mg(2段階収率35%)を薄黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 530 [M+H]⁺

[0369] 参考例54

N- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3]
] ヘプタン-6-イル] -2-メチル-N- [(1R) -1-メチルアリル
] -4- [(E) -プロプ-1-エニル] チアゾール-5-カルボキシアミ
 ドの製造

[化119]



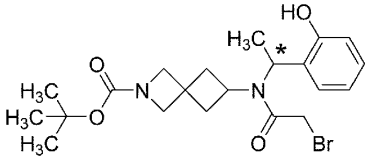
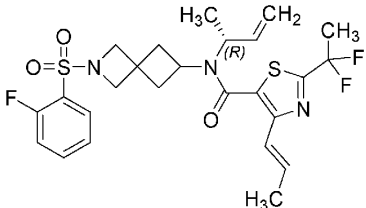
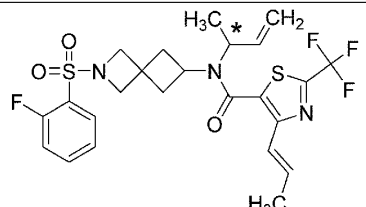
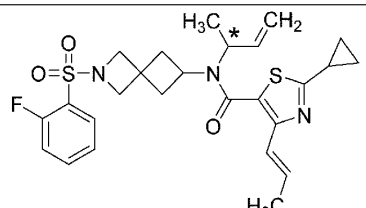
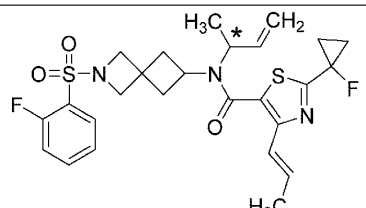
[0370] 50 mL ナスフラスコに2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-N-
 [(1R) -メチルアリル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-ア
 ミン214 mg および2-メチル-4- [(E) -プロプ-1-エニル] チ
 アゾール-5-カルボン酸138 mg を量りとり、ジメチルホルムアミド4
 . 0 mLを加えた。次いでHATU337 mg およびトリエチルアミン0. 3
 mLを加え室温下16時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水
 溶液、およびヘキサン／酢酸エチル (1 : 1) の混合溶媒を加え、有機層を
 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。
 不溶物をろ過したのち、溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロ
 マトグラフィー (溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=75 / 25 ~ 40 / 60
) にて精製することにより、標題化合物259 mg (収率80%) を淡橙色
 粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 490 [M+H]⁺

[0371] 参考例55 ~ 74 :

対応する原料化合物を参考例54と同様にして処理して、下記表45に記
 載の化合物を得た。

[表45-1]

参考例	構造式	物性値
5 5		MS (ESI) m/z : 397/399 $[M-tBu+H]^+$
5 6		MS (ESI) m/z : 540 $[M+H]^+$
5 7	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 544 $[M+H]^+$
5 8	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 516 $[M+H]^+$
5 9	 ラセミ体	MS (ESI) m/z : 534 $[M+H]^+$

[表45-2]

6 0		MS (ESI) m/z : 534 $[M+H]^+$
6 1		MS (ESI) m/z : 520 $[M+H]^+$
6 2		MS (ESI) m/z : 520 $[M+H]^+$
6 3		MS (ESI) m/z : 584 $[M+H]^+$
6 4		MS (ESI) m/z : 490 $[M+H]^+$
6 5	ラセミ体	MS (ESI) m/z : 500 $[M+H]^+$

[表45-3]

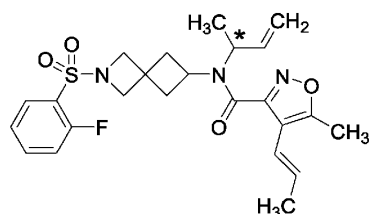
6 6		MS (ESI) m/z; 262 [M-Boc+H] ⁺
6 7		MS (ESI) m/z; 471/473 [M+H] ⁺
6 8		MS (ESI) m/z; 471/473 [M+H] ⁺
6 9		MS (ESI) m/z; 454/456 [M+H] ⁺
7 0		MS (ESI) m/z; 472/474 [M+H] ⁺
7 1		MS (ESI) m/z; 468/470 [M+H] ⁺
7 2		MS (ESI) m/z; 522/524 [M+H] ⁺
7 3		MS (ESI) m/z; 484/486 [M+H] ⁺
7 4		MS (ESI) m/z; 454/456 [M+H] ⁺

[0372] 参考例 7 5

N-〔2-〔2-フルオロフェニル〕スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル〕-5-メチル-N-〔(1R)-1-メチルアリル〕-4-〔(E)-プロペン-1-イル〕イソキサゾール-3-カルボキサ

ミドの製造

[化120]



ラセミ体

[0373] (1) 4-ブロモ-5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸メチル 500 mg、カリウム トリフルオロ-[(E)-プロペン-1-イル] ボロマイド 504 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 263 mg、2 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 2.27 mL を 1,4-ジオキサン 8 mL に懸濁させ、100℃にて3時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、1 mol/L 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、5-メチル-4-[(E)-プロペ-1-エニル] イソキサゾール-3-カルボン酸メチルの粗生成物を得た。

(2) 上記(1)で得た5-メチル-4-[(E)-プロペ-1-エニル] イソキサゾール-3-カルボン酸メチルの粗生成物をテトラヒドロフラン 3 mL、メタノール 3 mL に溶解させ、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えて室温にて4時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えて抽出した。水層に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過した。ろ液を減圧濃縮することで、5-メチル-4-[(E)-プロペ-1-イル] イソキサゾール-3-カルボン酸の粗生成物を得た。

(3) 上記(2)で得た5-メチル-4-[(E)-プロペ-1-イル] イソキサゾール-3-カルボン酸の粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解させ、2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-N-[(1R)-1-メチルアリル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-ア

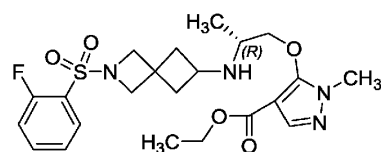
ミン600mg、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)1.04g、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.472mLを加えて室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=75/25~50/50)にて精製することにより、標題化合物346mg(収率32%)を無色粉末として得た。

MS(ESI) m/z : 474 [M+H]⁺

[0374] 参考例76

エチル 5-[(2R) -2 [[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロポキシ]-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキシレートの製造

[化121]



[0375] エチル 5-[(2R) -2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキシレート577mgのジクロロメタン6.00mL混合物に室温でトリフルオロメチルスルホン酸トリメチルシリル0.410mLを加え、そのまま30分間攪拌した後に溶媒を加熱減圧留去した。残渣のジクロロメタン6.00mL混合物に室温でトリエチルアミン0.320mL、2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オン570mg、ナトリウム トリアセトキシボロヒドリド560mgおよび酢酸0.110mLを順に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水浴中で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLを加え、室温で10分間攪拌した。クロロホルムを加え分液し、水層から再度クロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水

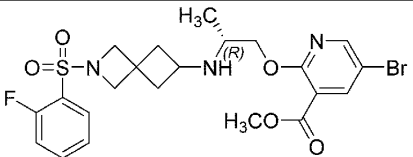
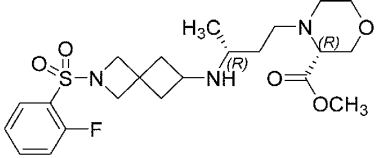
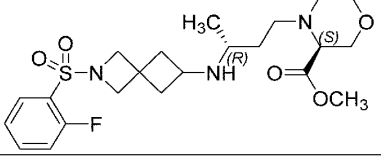
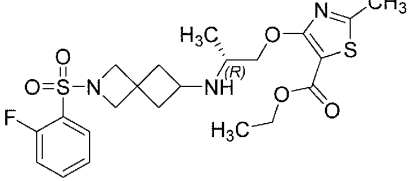
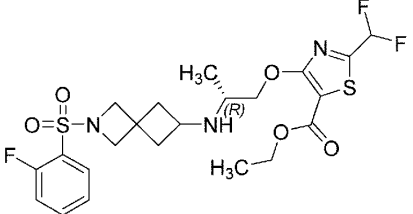
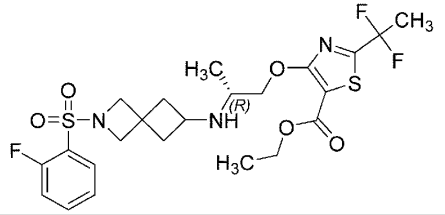
で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９５／５）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 750 mg（収率 89%）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 481 [M+H]⁺

[0376] 参考例 77～138 :

対応する原料化合物を参考例 76 と同様にして処理して、下記表 46 に記載の化合物を得た。

[表46-1]

参考例	構造式	物性値等
7 7		MS (ESI) m/z ; 542/544 $[M+H]^+$
7 8		MS (ESI) m/z ; 470 $[M+H]^+$
7 9		MS (ESI) m/z ; 470 $[M+H]^+$
8 0		MS (ESI) m/z ; 498 $[M+H]^+$
8 1		MS (ESI) m/z ; 534 $[M+H]^+$
8 2		MS (ESI) m/z ; 548 $[M+H]^+$

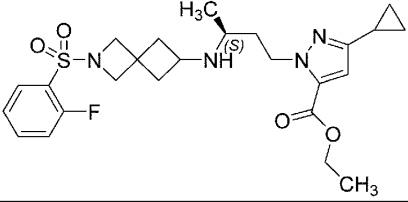
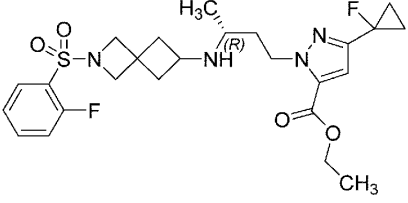
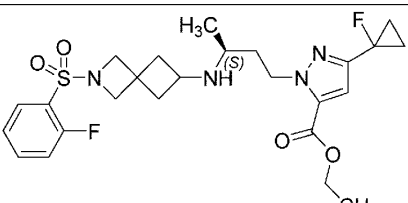
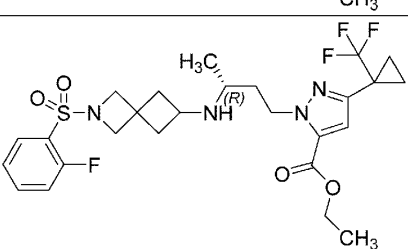
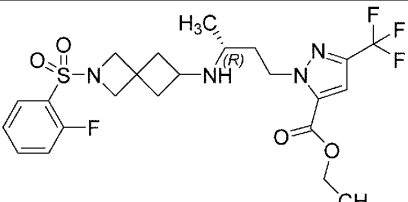
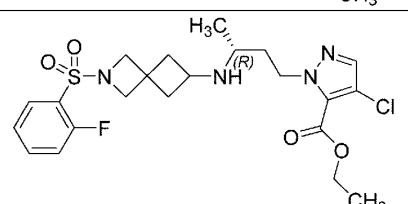
[表46-2]

8 3		MS (ESI) m/z ; 524 $[M+H]^+$
8 4		MS (ESI) m/z ; 542 $[M+H]^+$
8 5		MS (ESI) m/z ; 542 $[M+H]^+$
8 6		MS (ESI) m/z ; 542 $[M+H]^+$
8 7		MS (ESI) m/z ; 542 $[M+H]^+$

[表46-3]

8 8		MS (ESI) m/z ; 592 [M+H] ⁺
8 9		MS (ESI) m/z ; 479 [M+H] ⁺
9 0		MS (ESI) m/z ; 493 [M+H] ⁺
9 1		MS (ESI) m/z ; 499/501 [M+H] ⁺
9 2		MS (ESI) m/z ; 529 [M+H] ⁺
9 3		MS (ESI) m/z ; 505 [M+H] ⁺

[表46-4]

9 4		MS (ESI) m/z ; 505 $[M+H]^+$
9 5		MS (ESI) m/z ; 523 $[M+H]^+$
9 6		MS (ESI) m/z ; 523 $[M+H]^+$
9 7		MS (ESI) m/z ; 573 $[M+H]^+$
9 8		MS (ESI) m/z ; 533 $[M+H]^+$
9 9		MS (ESI) m/z ; 499/501 $[M+H]^+$

[表46-5]

1 0 0		MS (ESI) m/z: 543/545 [M+H] ⁺
1 0 1		MS (ESI) m/z: 561/563 [M+H] ⁺
1 0 2		MS (ESI) m/z: 523 [M+H] ⁺
1 0 3		MS (ESI) m/z: 505 [M+H] ⁺
1 0 4		MS (ESI) m/z: 495 [M+H] ⁺
1 0 5		MS (ESI) m/z: 531 [M+H] ⁺
1 0 6		MS (ESI) m/z: 549 [M+H] ⁺

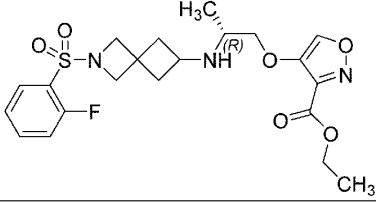
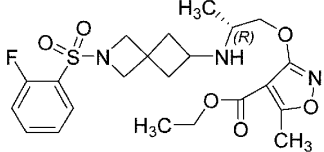
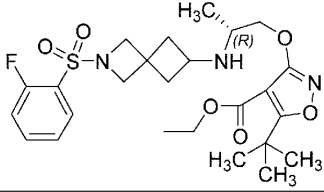
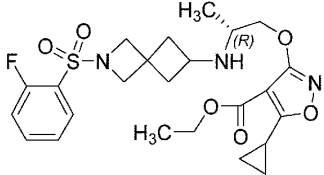
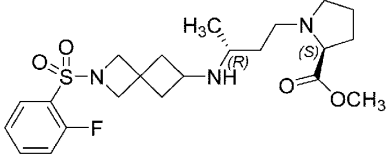
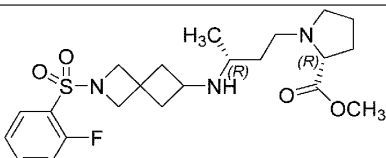
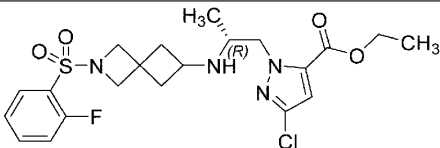
[表46-6]

1 0 7		MS (ESI) m/z; 507 [M+H] ⁺
1 0 8		MS (ESI) m/z; 523 [M+H] ⁺
1 0 9		MS (ESI) m/z; 543 [M+H] ⁺
1 1 0		MS (ESI) m/z; 495 [M+H] ⁺
1 1 1		MS (ESI) m/z; 521 [M+H] ⁺
1 1 2		MS (ESI) m/z; 521 [M+H] ⁺
1 1 3		MS (ESI) m/z; 547 [M+H] ⁺

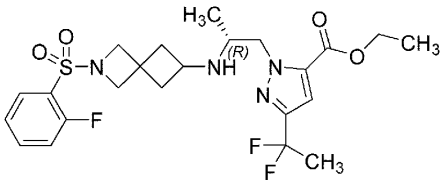
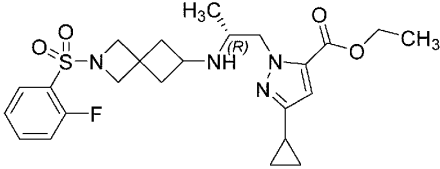
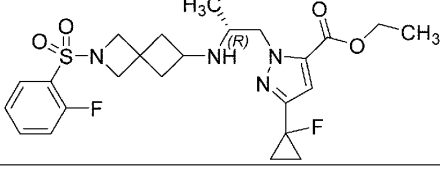
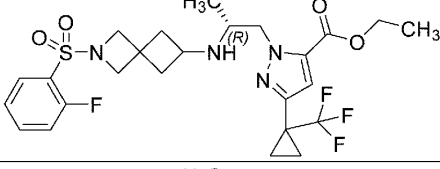
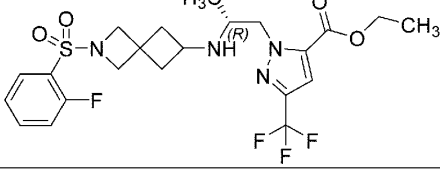
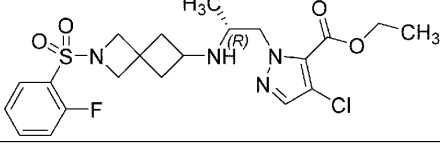
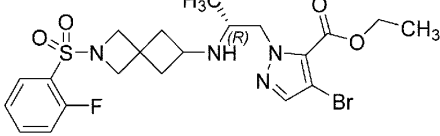
[表46-7]

1 1 4		MS (ESI) m/z ; 481 $[M+H]^+$
1 1 5		MS (ESI) m/z ; 507 $[M+H]^+$
1 1 6		MS (ESI) m/z ; 495 $[M+H]^+$
1 1 7		MS (ESI) m/z ; 559/561 $[M+H]^+$
1 1 8		MS (ESI) m/z ; 529/531 $[M+H]^+$
1 1 9		MS (ESI) m/z ; 529/531 $[M+H]^+$
1 2 0		MS (ESI) m/z ; 557/559 $[M+H]^+$

[表46-8]

1 2 1		MS (ESI) m/z ; 468 $[M+H]^+$
1 2 2		MS (ESI) m/z ; 482 $[M+H]^+$
1 2 3		MS (ESI) m/z ; 524 $[M+H]^+$
1 2 4		MS (ESI) m/z ; 508 $[M+H]^+$
1 2 5		MS (ESI) m/z ; 454 $[M+H]^+$
1 2 6		MS (ESI) m/z ; 454 $[M+H]^+$
1 2 7		MS (ESI) m/z ; 485/487 $[M+H]^+$

[表46-9]

1 2 8		MS (ESI) m/z : 515 $[M+H]^+$
1 2 9		MS (ESI) m/z : 491 $[M+H]^+$
1 3 0		MS (ESI) m/z : 509 $[M+H]^+$
1 3 1		MS (ESI) m/z : 559 $[M+H]^+$
1 3 2		MS (ESI) m/z : 519 $[M+H]^+$
1 3 3		MS (ESI) m/z : 485/487 $[M+H]^+$
1 3 4		MS (ESI) m/z : 529/531 $[M+H]^+$

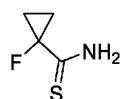
[表46-10]

1 3 5		MS (ESI) m/z: 509 [M+H] ⁺
1 3 6		MS (ESI) m/z: 547/549 [M+H] ⁺
1 3 7		MS (ESI) m/z: 515/517 [M+H] ⁺
1 3 8		MS (ESI) m/z: 529/531 [M+H] ⁺

[0377] 参考例 1 3 9

1-フルオロシクロプロパンカルボチオアミドの製造

[化122]



[0378] 300 mLナスフラスコに1-フルオロシクロプロパンカルボキサミド2.33 gおよびローソン試薬6.56 gをはかりとり、テトラヒドロフラン50 mLを加えた。これを3時間加熱還流撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を抽出した。水層を再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧濃縮した。得られた5.84 gの黄色油状物をNHシリカゲルカラムク

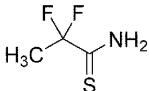
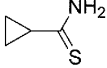
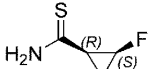
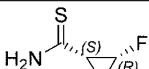
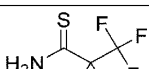
ロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝８５／１５～６０／４０）で精製することにより標題化合物２．２８ｇ（収率８５％）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 120 $[M+H]^+$

[0379] 参考例１４０～１４４：

対応する原料化合物を参考例１３９と同様にして処理して、下記表４７に記載の化合物を得た。

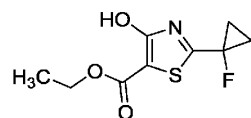
[表47]

参考例	構造式	物性値等
140		MS (ESI) m/z : 124 $[M-H]^-$
141		MS (ESI) m/z : 102 $[M+H]^+$
142		MS (ESI) m/z : 118 $[M-H]^-$
143		MS (ESI) m/z : 120 $[M+H]^+$
144		MS (ESI) m/z : 170 $[M+H]^+$

[0380] 参考例１４５

２－（１－フルオロシクロプロピル）－４－ヒドロキシーチアゾール－５－カルボン酸エチルエステルの製造

[化123]



[0381] ２００ｍＬナスフラスコに１－フルオロシクロプロパンカルボチオアミド１．２５ｇをはかりとり、トルエン２０ｍＬおよびブロモマロン酸ジエチルエステル１．８４ｍＬを加えた。次いでピリジン２．５ｍＬを加え室温下で

5 分間攪拌した後、100℃で6時間30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、クエン酸水溶液を加えpH～4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧濃縮した。得られた2.40gの橙色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～50／50）で精製することにより標題化合物839mg（収率35％）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 232 [M+H]⁺

[0382] 参考例146～152：

対応する原料化合物を参考例145と同様にして処理して、下記表48に記載の化合物を得た。

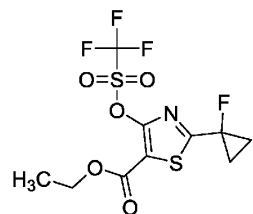
[表48]

参考例	構造式	物性値等
1 4 6		MS (ESI) m/z; 238 [M+H] ⁺
1 4 7		MS (ESI) m/z; 214 [M+H] ⁺
1 4 8		MS (ESI) m/z; 232 [M+H] ⁺
1 4 9		MS (ESI) m/z; 232 [M+H] ⁺
1 5 0		MS (ESI) m/z; 282 [M+H] ⁺
1 5 1		MS (ESI) m/z; 224 [M+H] ⁺
1 5 2		MS (ESI) m/z; 202 [M+H] ⁺

[0383] 参考例 1 5 3

2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-（トリフルオロメチルスルホニルオキシ）チアゾール-5-カルボン酸エチルエステルの製造

[化124]



[0384] 1 0 0 m L ナスフラスコに 2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-ヒ

ドロキシチアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 764 mg をはかりとり、ジクロロメタン 15 mL およびピリジン 1.20 mL を加え氷冷下撹拌した。次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 1.00 mL を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応液を再度氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。さらに水を加え希釈した後、酢酸エチル：ヘキサン＝1：1 混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた黄色油状物 1.31 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～80／20）で精製することにより標題化合物 1.02 g（収率 85%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 364 $[M+H]^+$

[0385] 参考例 154～159：

対応する原料化合物を参考例 153 と同様にして処理して、下記表 49 に記載の化合物を得た。

[表49]

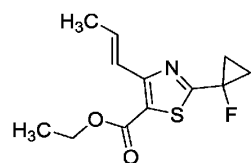
参考例	構造式	物性値等
1 5 4		MS (ESI) m/z ; 320 $[M+H]^+$
1 5 5		MS (ESI) m/z ; 370 $[M+H]^+$
1 5 6		MS (ESI) m/z ; 346 $[M+H]^+$
1 5 7		MS (ESI) m/z ; 364 $[M+H]^+$
1 5 8		MS (ESI) m/z ; 364 $[M+H]^+$
1 5 9		MS (ESI) m/z ; 414 $[M+H]^+$

[0386] 参考例 1 6 0

2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 4 - [(E) - プロペ-1-ニル]

チアゾール－５－カルボン酸エチルエステルの製造

[化125]



100 mLナスフラスコに2-(1-フルオロシクロプロピル)-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)チアゾール－５－カルボン酸エチルエステル1.01 gをはかりとり、1,4-ジオキサン12 mLを加えた。次いでカリウム(E)-プロペニル-1-トリフルオロボラート644 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム378 mgおよび2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液3.50 mLを加え100℃で75分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル、および飽和食塩水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた橙色油状物1.02 gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～80／20)で精製することにより標題化合物671 mg(収率95%)を無色粉末として得た。

MS(ESI) m/z : 256 [M+H]⁺

[0387] 参考例161～184：

対応する原料化合物を参考例160と同様にして処理して、下記表50に記載の化合物を得た。

[表50-1]

参考例	構造式	物性値等
1 6 1		MS (ESI) m/z ; 164 $[M+H]^+$
1 6 2		MS (ESI) m/z ; 182 $[M+H]^+$
1 6 3		MS (ESI) m/z ; 212 $[M+H]^+$
1 6 4		MS (ESI) m/z ; 262 $[M+H]^+$
1 6 5		MS (ESI) m/z ; 238 $[M+H]^+$
1 6 6		MS (ESI) m/z ; 238 $[M+H]^+$
1 6 7		MS (ESI) m/z ; 242 $[M+H]^+$
1 6 8		MS (ESI) m/z ; 242 $[M+H]^+$

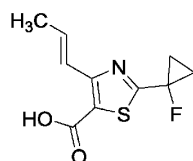
[表50-2]

1 6 9		MS (ESI) m/z : 306 $[M+H]^+$
1 7 0		MS (ESI) m/z : 252 $[M+H]^+$
1 8 0		MS (ESI) m/z : 212 $[M+H]^+$
1 8 1		MS (ESI) m/z : 212 $[M+H]^+$
1 8 2		MS (ESI) m/z : 196 $[M+H]^+$
1 8 3		MS (ESI) m/z : 260 $[M+H]^+$
1 8 4		MS (ESI) m/z : 232 $[M+H]^+$

[0388] 参考例 1 8 5

2-((1-フルオロシクロプロピル)-4-[(E)-プロペ-1-エニル]
チアゾール-5-カルボン酸の製造

[化126]



[0389] 100 mL ナスフラスコに 2-（1-フルオロシクロプロピル）-4-〔（E）-プロプ-1-エニル〕チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル 665 mg をはかりとり、メタノール 7.0 mL およびテトラヒドロフラン 3.0 mL を加えた。次いで 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 6.0 mL を加え、室温下で 150 分間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸 6.0 mL を加え、エバポレーターで約 10 mL 溶媒を留去した後、1 mol/L 塩酸 2.0 mL および水を加え pH ~ 4 とした。析出した固体をろ取、水で洗浄後、減圧乾燥することにより標題化合物 591 mg（収率 100%）を無色粉末として得た。

MS（ESI）m/z : 228 [M+H]⁺

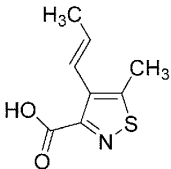
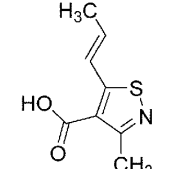
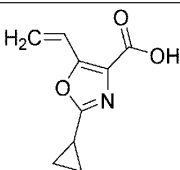
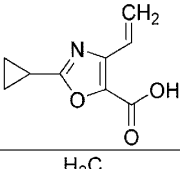
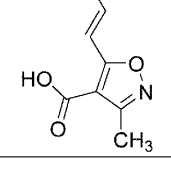
[0390] 参考例 186 ~ 198 :

対応する原料化合物を参考例 185 と同様にして処理して、下記表 51 に記載の化合物を得た。

[表51-1]

参考例	構造式	物性値等
1 8 6		MS (ESI) m/z ; 150 $[M+H]^+$
1 8 7		MS (ESI) m/z ; 168 $[M+H]^+$
1 8 8		MS (ESI) m/z ; 184 $[M+H]^+$
1 8 9		MS (ESI) m/z ; 234 $[M+H]^+$
1 9 0		MS (ESI) m/z ; 210 $[M+H]^+$
1 9 1		MS (ESI) m/z ; 214 $[M+H]^+$
1 9 2		MS (ESI) m/z ; 214 $[M+H]^+$
1 9 3		MS (ESI) m/z ; 278 $[M+H]^+$

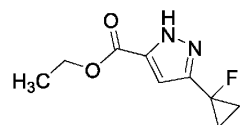
[表51-2]

1 9 4		MS (ESI) m/z; 184 [M+H] ⁺
1 9 5		MS (ESI) m/z; 184 [M+H] ⁺
1 9 6		MS (ESI) m/z; 180 [M+H] ⁺
1 9 7		MS (ESI) m/z; 180 [M+H] ⁺
1 9 8		MS (ESI) m/z; 168 [M+H] ⁺

[0391] 参考例 1 9 9

エチル 3-（1-フルオロシクロプロピル）-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートの製造

[化127]



[0392] （１）氷冷下、水素化ナトリウム（６０％）１．１８ｇをテトラヒドロフラン２０ｍＬに懸濁させ、１-（１-フルオロシクロプロピル）エタノン１５００ｍｇを滴下して加えた。氷冷下０．５時間攪拌した。反応液に氷冷下シェウ酸ジエチル４．３９ｇを加えた。室温に昇温し、１．５時間攪拌した。

反応混合物に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。水層に 1 mol/L 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～60／40）にて精製することにより、エチル 4-（1-フルオロシクロプロピル）-2, 4-ジオキソブタノエート 2.70 g（収率 91%）を褐色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 203 [M+H]⁺

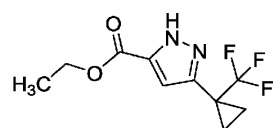
(2) 上記 (1) で得たエチル 4-（1-フルオロシクロプロピル）-2, 4-ジオキソブタノエート 2.70 g をエタノール 30 mL に溶解させ、ヒドラジン 1 水和物 661 mg を加えた。60℃にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮して溶液量を 1/3 程度にし、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～45／55）にて精製することにより、表題化合物 1.99 g（収率 76%）を薄黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 199 [M+H]⁺

[0393] 参考例 200

エチル 3-〔1-（トリフルオロメチル）シクロプロピル〕-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートの製造

[化128]



[0394] (1) N-メトキシ-N-メチル-1-（トリフルオロメチル）シクロプロパンカルボキサミド 1000 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解させ、氷冷下メチルマグネシウムブロミド（3 mol/L ジエチルエーテル溶液）5.07 mL を滴下して加えた。室温に昇温し、1 時間攪拌した。反応混

合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を350 Mbarで減圧濃縮した。溶液が少量残るところで濃縮をやめ、1-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エタノンの粗生成物を得た。

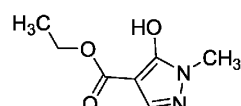
(2) 水素化ナトリウム(60%) 406 mgをテトラヒドロフラン15 mLに懸濁させ、氷冷下、上記(1)で製造した1-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]エタノンの粗生成物を加えた。そのまま0.5時間攪拌した。反応液に氷冷下シュウ酸ジエチル1.11 gを加えた。室温に昇温し、1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、エチル 2,4-ジオキソ-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ブタノエートの粗生成物を得た。

(3) 上記(2)で得たエチル 2,4-ジオキソ-4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]ブタノエートの粗生成物をエタノール10 mLに溶解させ、ヒドラジン1水和物254 mgを加え、50℃にて0.5時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=80/20~65/35)にて精製することにより、標題化合物330 mg(3段階収率26%)を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z: 249 [M+H]⁺

[0395] 参考例201

5-ヒドロキシー-1-メチル-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの製造
[化129]

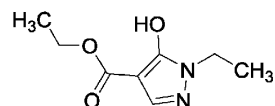


[0396] ジエチル エトキシメチレンマロネート 3.00 g のエタノール 15.0 mL 混合物にメチルヒドラジン 710 mg を 0℃ で加え、室温で 2 時間攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。室温まで放冷後、溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 364 mg（収率 15%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 171 $[M+H]^+$

[0397] 参考例 202

1-エチル-5-ヒドロキシーピラゾール-4-カルボン酸エチルの製造
[化130]



[0398] ジエチル エトキシメチレンマロネート 3.00 g のエタノール 30.0 mL 混合物にエチルヒドラジン 920 mg を 0℃ で加えそのまま 1 時間攪拌した。さらに 1 時間加熱還流した。室温まで放冷した後に炭酸カリウム 2.30 g を加え 1 時間加熱還流した。室温まで放冷後に 1 N 塩酸を使用して中和し、反応混合物に水とクロロホルムを加え分液し、水層から再度クロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を IPE で懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物 630 mg（収率 25%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 185 $[M+H]^+$

[0399] 参考例 203～206：

対応する原料化合物を参考例 202 と同様にして処理して、下記表 52 に記載の化合物を得た。

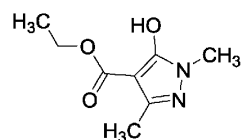
[表52]

参考例	構造式	物性値等
203		MS (ESI) m/z; 221 [M+H] ⁺
204		MS (ESI) m/z; 239 [M+H] ⁺
205		MS (ESI) m/z; 197 [M+H] ⁺
206		MS (ESI) m/z; 233 [M+H] ⁺

[0400] 参考例 207

5-ヒドロキシー-1,3-ジメチルーピラゾール-4-カルボン酸エチルの製造

[化131]



[0401] (1) エチルマロネート 15.0 g のアセトニトリル 150 mL 混合物に室温で塩化マグネシウム 9.00 g を加えた。0℃に冷却しトリエチルアミン 19.0 g を数回に分けて加えた。0℃で15分間攪拌した後、塩化アセチル 7.70 g を加え、室温で終夜攪拌した。0℃に冷却し6N塩酸を加え酸性にした後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することでジエチル 2-アセチルプロパンジオエート 18.8 g (収率 99%) を淡黄色油状物と

して得た。

(2) ジエチル 2-アセチルプロパンジオエート 18.8 g の DMF 200 mL の混合物に室温で炭酸カリウム 16.7 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。室温で硫酸ジメチル 18.6 g を加え 3 日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えた。酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 70/30) により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、ジエチル 2-(1-エトキシエチリデン)プロパンジオエート 21.4 g (収率 66%) を無色油状物として得た。

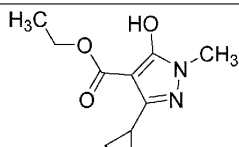
(3) ジエチル 2-(1-エトキシエチリデン)プロパンジオエート 3.00 g のエタノール 15.0 mL 混合物に 0℃ でメチルヒドラジン 660 mg を加えた。室温で 2 時間間攪拌し、さらに 3 時間加熱還流した。室温まで放冷後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物 756 mg (収率 32%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 185 $[M+H]^+$

[0402] 参考例 208:

対応する原料化合物を参考例 207 と同様にして処理して、下記表 53 に記載の化合物を得た。

[表53]

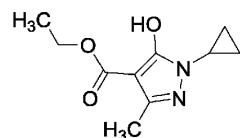
参考例	構造式	物性値等
208		MS (ESI) m/z : 211 $[M+H]^+$

[0403] 参考例 209

1-シクロプロピル-5-ヒドロキシー-3-メチル-ピラゾール-4-カルボ

ン酸エチル

[化132]



(1) ジエチルマロネート 15.0 g のアセトニトリル 150 mL 混合物に室温で塩化マグネシウム 9.00 g を加えた。0℃に冷却しトリエチルアミン 19.0 g を数回に分けて加えた。0℃で15分間攪拌した後、塩化アセチル 7.70 g を加え、室温で終夜攪拌した。0℃に冷却し6 N 塩酸を加え酸性にした後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することでジエチル 2-アセチルプロパンジオエート 18.8 g (収率 99%) を淡黄色油状物として得た。

(2) ジエチル 2-アセチルプロパンジオエート 18.8 g の DMF 200 mL の混合物に室温で炭酸カリウム 16.7 g を加え、室温で30分間攪拌した。室温で硫酸ジメチル 18.6 g を加え3日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えた。酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 70/30) により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、ジエチル 2-(1-エトキシエチリデン)プロパンジオエート 21.4 g (収率 66%) を無色油状物として得た。

(3) ジエチル 2-(1-エトキシエチリデン)プロパンジオエート 2.00 g のエタノール 20.0 mL 混合物に室温で20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液 10.6 g およびシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 1.

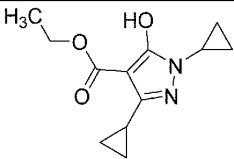
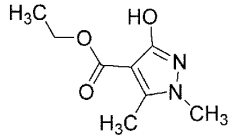
13 g を加え、100℃で1時間加熱攪拌した。0℃に冷却し1 N塩酸を加え塩酸酸性にした後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物183 mg（収率10%）を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 211 $[M+H]^+$

[0404] 参考例210～211:

対応する原料化合物を参考例209と同様にして処理して、下記表54記載の化合物を得た。

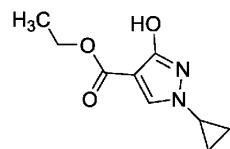
[表54]

参考例	構造式	物性値等
210		MS (ESI) m/z : 237 $[M+H]^+$
211		MS (ESI) m/z : 185 $[M+H]^+$

[0405] 参考例212

エチル 1-シクロプロピル-3-ヒドロキシーピラゾール-4-カルボキシレート

[化133]



[0406] ジエチル エトキシメチレンマロネート1.00 gのエタノール10.0 mL混合物に室温で20%ナトリウムエトキシド エタノール溶液4.80

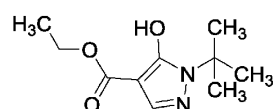
g およびシクロプロピルヒドラジン塩酸塩 500 mg を加え、100℃で30分間加熱撹拌した。0℃に冷却し1N塩酸を加え酸性にした後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで懸濁洗浄し、固体をろ取した。得られた固体を減圧乾燥することで、標題化合物 312 mg (収率34%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 197 [M+H]⁺

[0407] 参考例 213

エチル 1-tert-ブチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-カルボキシレート

[化134]



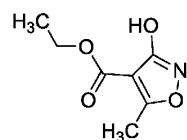
[0408] ジエチル エトキシメチレンマロネート 3.00 g のエタノール 15.0 mL 混合物に tert-ブチルヒドラジン塩酸塩 1.90 g および炭酸カリウム 7.70 g を 0℃ で加え、室温で 1 時間撹拌した。さらに 1 時間加熱還流した。室温まで放冷後、溶媒を加熱減圧留去した。残渣に DMF 30.0 mL および炭酸カリウム 3.90 g を加え、100℃で 1 時間撹拌した。引き続き 180℃で 1 時間加熱撹拌した。室温まで放冷後に 1N塩酸を使用して中和し、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 ~ 70/30) により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 1.71 g (収率58%) を茶色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 213 [M+H]⁺

[0409] 参考例 2 1 4

エチル 3-ヒドロキシ-5-メチル-イソキサゾール-4-カルボキシレート

[化135]



[0410] (1) ジエチルマロネート 15.0 g のアセトニトリル 150 mL 混合物に室温で塩化マグネシウム 9.00 g を加えた。0℃に冷却しトリエチルアミン 19.0 g を数回に分けて加えた。0℃で15分間攪拌した後、塩化アセチル 7.70 g を加え、室温で終夜攪拌した。0℃に冷却し6N塩酸を加え酸性にした後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することでジエチル 2-アセチルプロパンジオエート 18.8 g (収率99%) を淡黄色油状物として得た。

(2) ジエチル 2-アセチルプロパンジオエート 18.8 g のDMF 200 mL の混合物に室温で炭酸カリウム 16.7 g を加え、室温で30分間攪拌した。室温で硫酸ジメチル 18.6 g を加え3日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えた。酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=90/10~70/30) により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、ジエチル 2-(1-エトキシエチリデン)プロパンジオエート 21.4 g (収率66%) を無色油状物として得た。

(3) ジエチル 2-(1-エトキシエチリデン)プロパンジオエート 2.

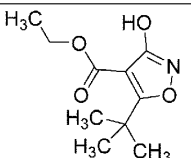
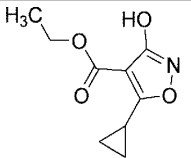
00 g のエタノール 20.0 mL 混合物に室温で 20% ナトリウムエトキシド エタノール溶液 9.20 g およびヒドロキシルアミン塩酸塩 850 mg を加え、室温で終夜攪拌した。0℃ に冷却し 1 N 塩酸を加え酸性にした後、反応混合物に水と酢酸エチルを加え分液し、水層から再度酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 720 mg（収率 48%）を淡黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 172 $[M+H]^+$

[0411] 参考例 215～216:

対応する原料化合物を参考例 214 と同様に処理して、下記表 55 に記載の化合物を得た。

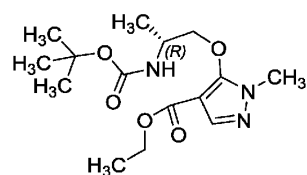
[表55]

参考例	構造式	物性値等
215		MS (ESI) m/z : 214 $[M+H]^+$
216		MS (ESI) m/z : 198 $[M+H]^+$

[0412] 参考例 217

エチル 5-[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ]-1-メチルピラゾール-4-カルボキシレートの製造

[化136]



[0413] エチル 5-ヒドロキシー-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキシレート 300mg のテトラヒドロフラン 6.00mL 混合物に、tert-ブチル N-[(1R)-2-ヒドロキシー-1-メチル-エチル] カーバメート 380mg およびトリフェニルホスフィン 930mg を室温で加えた。さらにジエチル アゾジカルボキシレートの 2.2mol/L トルエン溶液 1.60mL を室温で加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～50／50）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 883mg（収率 153%、混合物）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 328 [M+H]⁺

[0414] 参考例 218～286 :

対応する原料化合物を参考例 217 と同様に処理して、下記表 56 に記載の化合物を得た。

[表56-1]

参考例	構造式	物性値等
2 1 8		MS (ESI) m/z : 289/291 [M-Boc+H] +
2 1 9		MS (ESI) m/z : 345 [M+H] ⁺
2 2 0		MS (ESI) m/z : 281 [M-Boc+H] ⁺
2 2 1		MS (ESI) m/z : 295 [M-Boc+H] ⁺
2 2 2		MS (ESI) m/z : 371 [M+H] ⁺
2 2 3		MS (ESI) m/z : 389 [M+H] ⁺

[表56-2]

2 2 4		MS (ESI) m/z ; 389 $[M+H]^+$
2 2 5		MS (ESI) m/z ; 389 $[M+H]^+$
2 2 6		MS (ESI) m/z ; 389 $[M+H]^+$
2 2 7		MS (ESI) m/z ; 439 $[M+H]^+$
2 2 8		MS (ESI) m/z ; 326 $[M+H]^+$
2 2 9		MS (ESI) m/z ; 340 $[M+H]^+$
2 3 0		MS (ESI) m/z ; 246/248 $[M-Boc+H]^+$

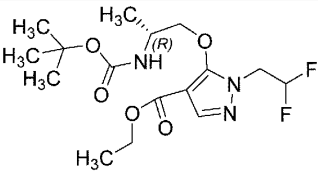
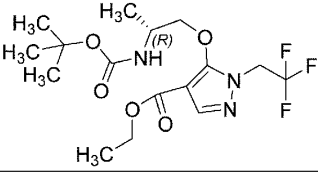
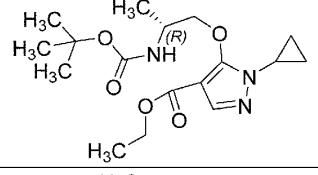
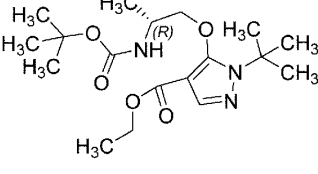
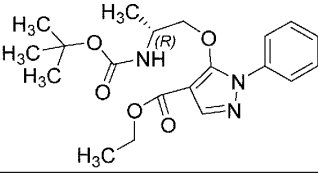
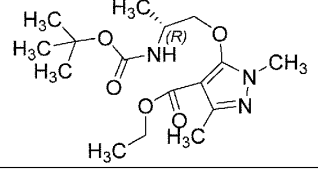
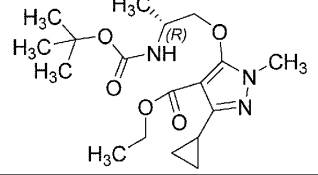
[表56-3]

2 3 1		MS (ESI) m/z ; 298 $[M-tBu+H]^+$
2 3 2		MS (ESI) m/z ; 352 $[M+H]^+$
2 3 3		MS (ESI) m/z ; 352 $[M+H]^+$
2 3 4		MS (ESI) m/z ; 370 $[M+H]^+$
2 3 5		MS (ESI) m/z ; 370 $[M+H]^+$
2 3 6		MS (ESI) m/z ; 420 $[M+H]^+$

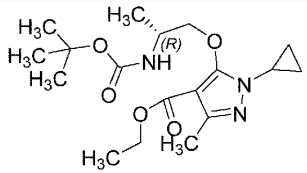
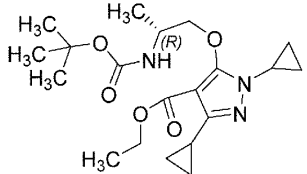
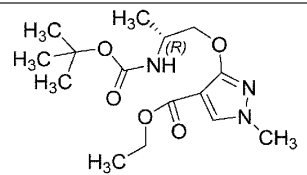
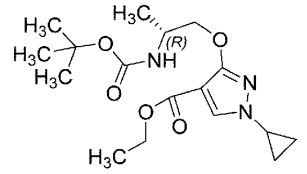
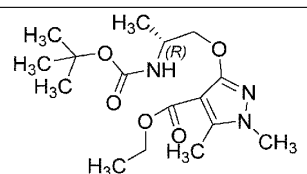
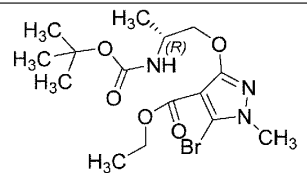
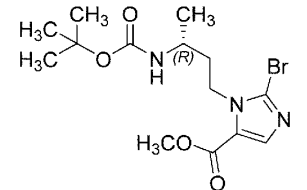
[表56-4]

2 3 7		MS (ESI) m/z ; 280 [M-Boc+H] ⁺
2 3 8		MS (ESI) m/z ; 346/348 [M+H] ⁺
2 3 9		MS (ESI) m/z ; 290/292 [M-Boc+H] +
2 4 0		MS (ESI) m/z ; 308/310 [M-Boc+H] +
2 4 1		MS (ESI) m/z ; 370 [M+H] ⁺
2 4 3		MS (ESI) m/z ; 352 [M+H] ⁺
2 4 4		MS (ESI) m/z ; 342 [M+H] ⁺

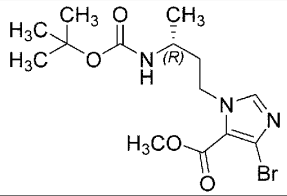
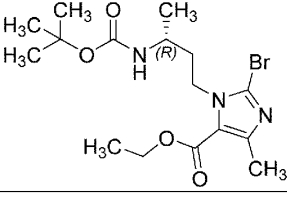
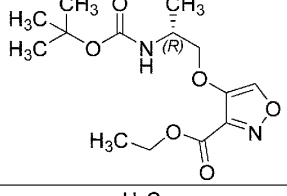
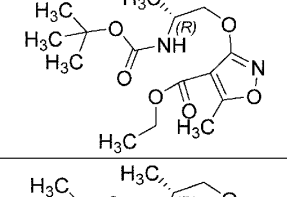
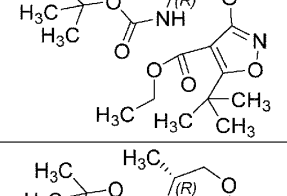
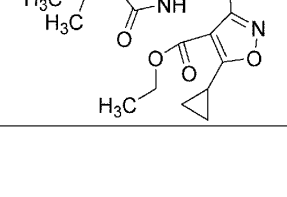
[表56-5]

2 4 5		MS (ESI) m/z ; 378 [M+H] ⁺
2 4 6		MS (ESI) m/z ; 396 [M+H] ⁺
2 4 7		MS (ESI) m/z ; 354 [M+H] ⁺
2 4 8		MS (ESI) m/z ; 370 [M+H] ⁺
2 4 9		MS (ESI) m/z ; 390 [M+H] ⁺
2 5 0		MS (ESI) m/z ; 342 [M+H] ⁺
2 5 1		MS (ESI) m/z ; 368 [M+H] ⁺

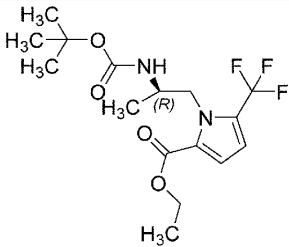
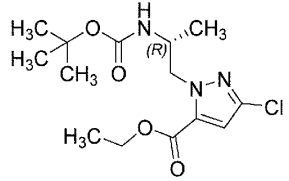
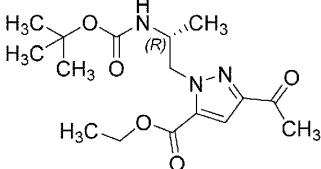
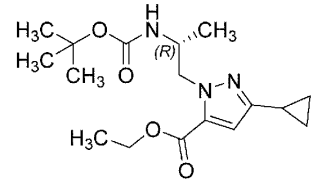
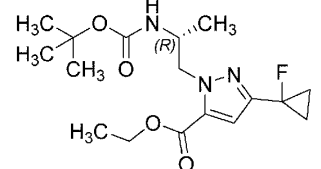
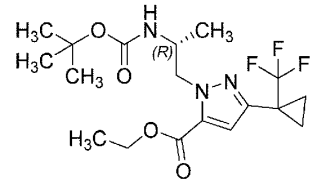
[表56-6]

2 5 2		MS (ESI) m/z ; 368 [M+H] ⁺
2 5 3		MS (ESI) m/z ; 394 [M+H] ⁺
2 5 4		MS (ESI) m/z ; 328 [M+H] ⁺
2 5 5		MS (ESI) m/z ; 354 [M+H] ⁺
2 5 6		MS (ESI) m/z ; 342 [M+H] ⁺
2 5 7		MS (ESI) m/z ; 406/408 [M+H] ⁺
2 5 8		MS (ESI) m/z ; 376/378 [M+H] ⁺

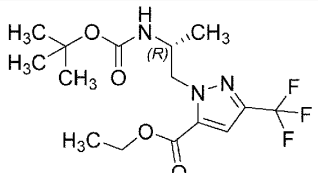
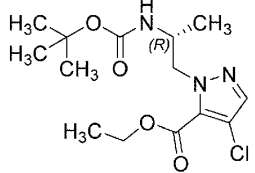
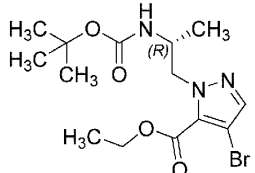
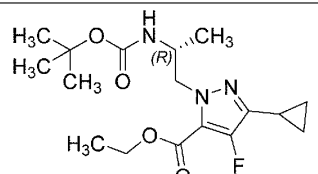
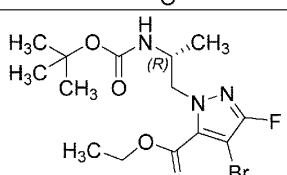
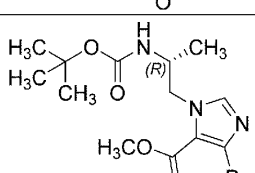
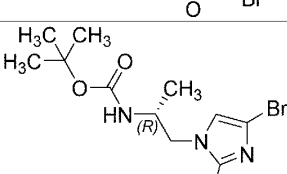
[表56-7]

2 5 9		MS (ESI) m/z ; 376/378 [M+H] ⁺
2 6 0		MS (ESI) m/z ; 404/406 [M+H] ⁺
2 7 0		MS (ESI) m/z ; 215 [M-Boc+H] ⁺
2 7 1		MS (ESI) m/z ; 329 [M+H] ⁺
2 7 2		MS (ESI) m/z ; 371 [M+H] ⁺
2 7 3		MS (ESI) m/z ; 355 [M+H] ⁺

[表56-8]

2 7 4		MS (ESI) m/z ; 265 [M-Boc+H] ⁺
2 7 5		MS (ESI) m/z ; 232/234 [M-Boc+H] ⁺
2 7 6		MS (ESI) m/z ; 240 [M-Boc+H] ⁺
2 7 7		MS (ESI) m/z ; 338 [M+H] ⁺
2 7 8		MS (ESI) m/z ; 356 [M+H] ⁺
2 7 9		MS (ESI) m/z ; 306 [M-Boc+H] ⁺

[表56-9]

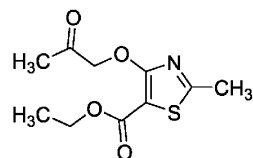
2 8 0		MS (ESI) m/z; 266 [M-Boc+H] ⁺
2 8 1		MS (ESI) m/z; 332/334 [M+H] ⁺
2 8 2		MS (ESI) m/z; 376/378 [M+H] ⁺
2 8 3		MS (ESI) m/z; 356 [M+H] ⁺
2 8 4		MS (ESI) m/z; 294/296 [M-Boc+H] ⁺
2 8 5		MS (ESI) m/z; 362/364 [M+H] ⁺
2 8 6		MS (ESI) m/z; 376/378 [M+H] ⁺

[0415] 参考例 2 8 7

4-アセトニルオキシ-2-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチルの

製造

[化137]



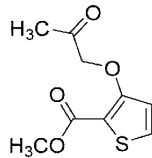
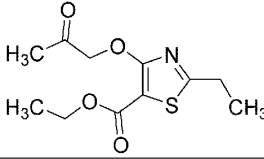
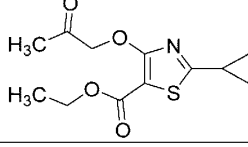
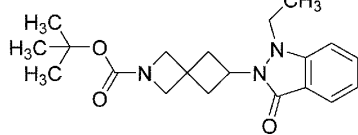
[0416] 50 mL ナスフラスコに4-ヒドロキシ-2-メチル-チアゾール-5-カルボン酸エチル 484 mg をはかりとり、N, N-ジメチルホルムアミド 5.0 mL を加えた。次いで水素化ナトリウム (60%) 109 mg を加え室温下で5分間攪拌した。次いでクロロアセトン 300 μ L を加え室温下で20分間攪拌した。その後50℃で160分間攪拌した。反応液に酢酸エチルおよび飽和食塩水を加え、有機層を抽出した。水層を再度酢酸エチルで抽出し、有機層を混合した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた1.38 g の茶色油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 ~ 30/70) で精製することにより標題化合物 225 mg (収率36%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 244 [M+H]⁺

[0417] 参考例 288 ~ 291 :

対応する原料化合物を参考例 287 と同様にして処理して、下記表 57 に記載の化合物を得た。

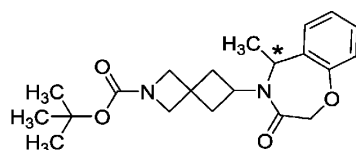
[表57]

参考例	構造式	物性値等
288		MS (ESI) m/z : 215 $[M+H]^+$
289		MS (ESI) m/z : 258 $[M+H]^+$
290		MS (ESI) m/z : 270 $[M+H]^+$
291		MS (ESI) m/z : 358 $[M+H]^+$

[0418] 参考例 292

6- (5-メチル-3-オキソ-5H-1,4-ベンズオキサゼピン-4-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルの製造

[化138]



ラセミ体

[0419] 6- [(2-ブromoアセチル)- [1-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル 63.9 mg 炭酸カリウム 55 mg のアセトニトリル 1.5 mL 混合物を 95℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出

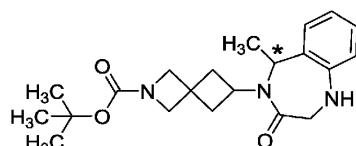
した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～0／100）にて精製することにより、標題化合物38.9mg（収率78%）を無色無定形固体として得た。

MS (ESI) m/z : 373 $[M+H]^+$

[0420] 参考例293

tert-ブチル 6-(5-メチル-3-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

[化139]



ラセミ体

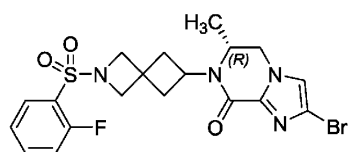
[0421] tert-ブチル 6-[(2-ブロモアセチル)-[1-[2-[(2-ブロモアセチル)アミノ]フェニル]エチル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート 44.6mg に4N水酸化ナトリウム水溶液1mL、テトラヒドロフラン0.5mLに溶かし、60℃にて30分、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～0／100）にて精製することにより、標題化合物2.7mg（収率8.3%）を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 316 $[M-tBu+H]^+$

[0422] 参考例294

(6R)-2-ブロモ-7-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-6-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-オンの製造

[化140]



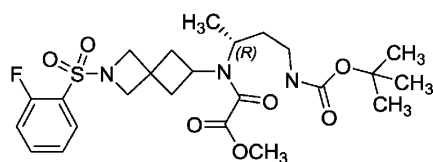
[0423] エチル 4-ブromo-1-[(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロピル]イミダゾール-2-カルボキシラート100mgを1,2-ジクロロエタン2mLに溶解させ、トリメチルアルミニウム(1mol/Lヘキサン溶液)378 μ Lを加えた。70℃にて4時間攪拌した。反応液にトリメチルアルミニウム(1mol/Lヘキサン溶液)756 μ Lを追加し、70℃にて5時間攪拌した。反応混合物にロッシェル塩水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=40/60~0/100)にて精製することにより、標題化合物18mg(収率20%)を褐色粉末として得た。

MS(ESI) m/z: 483/485 [M+H]⁺

[0424] 参考例295

メチル 2-[[[(1R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メチルプロピル]-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]-2-オキソアセテートの製造

[化141]



[0425] tert-ブチル N-[(3R)-3-[[2-(2-フルオロフェニル)

ル) スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル] アミノ] ブチル] カーバメート 2.00 g のジクロロメタン 20.0 mL 混合物に室温でトリエチルアミン 0.760 mL およびメチル オキサリルクロライド 0.46 mL を加え、そのまま 30 分間攪拌した。反応混合物に水とクロロホルムを加え分液し、水層から再度クロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝70／30～50／50）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 2.18 g（収率 91％）を無色アモルファスとして得た。

MS (ESI) m/z : 528 $[M+H]^+$

[0426] 参考例 296 :

対応する原料化合物を参考例 295 と同様にして処理して、下記表 58 に記載の化合物を得た。

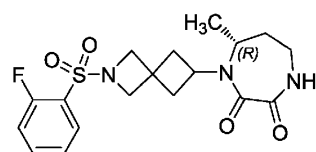
[表58]

参考例	構造式	物性値等
296		MS (ESI) m/z : 514 $[M+H]^+$

[0427] 参考例 297

(7R) - 1 - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)] - 7-メチル-1,4-ジアゼパン-2,3-ジオンの製造

[化142]



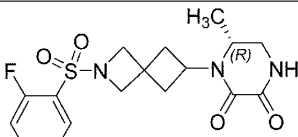
[0428] メチル 2-[[(1R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メチルプロピル]-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザビシクロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]-2-オキソアセテート 2.18 g のジクロロメタン 20.0 mL 混合物に室温でトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル 0.880 mL を加え、そのまま 30 分間攪拌した後に溶媒を加熱減圧留去した。得られた残渣に塩化メチレン 20.0 mL を加えた後、室温でトリエチルアミン 2.30 mL を加え、1 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、1 N 塩酸を加えて中和した。クロロホルムを加え分液し、水層から再度クロロホルムで抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。溶媒を加熱減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～95／5）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 837 mg（収率 51％）を無色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 396 [M+H]⁺

[0429] 参考例 298 :

対応する原料化合物を参考例 297 と同様にして処理して、下記表 59 に記載の化合物を得た。

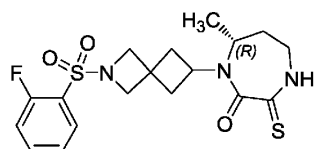
[表59]

参考例	構造式	物性値等
298		MS (ESI) m/z : 382 [M+H] ⁺

[0430] 参考例 299

(7R)-1-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザビシクロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-3-チオキソ-1,4-ジアゼパン-2-オンの製造

[化143]



[0431] (7R)-1-[[2-(2-fluorophenyl)sulfonyl]pyrrolidin-2-yl]azepan-7-yl methylcarbamate [3.3] heptan-6-yl]-7-methyl-1,4-diazepan-2,3-dione 810 mg のテトラヒドロフラン 20.0 mL 混合物に室温でローソン試薬 420 mg を加え、80℃で1時間加熱撹拌した。室温まで冷却した後にテトラヒドロフラン 60.0 mL およびローソン試薬 420 mg を追加し、80℃で3時間加熱撹拌した。室温まで冷却した後に残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～95／5）により精製した。フラクションを集めて濃縮することで、標題化合物 413 mg（収率 49%）を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 412 $[M+H]^+$

[0432] 参考例 300 :

対応する原料化合物を参考例 299 と同様にして処理して、下記表 60 に記載の化合物を得た。

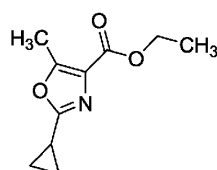
[表60]

参考例	構造式	物性値等
300		MS (ESI) m/z : 398 $[M+H]^+$

[0433] 参考例 301

エチル 2-シクロプロピル-5-メチル-オキサゾール-4-カルボキシレート
の製造

[化144]



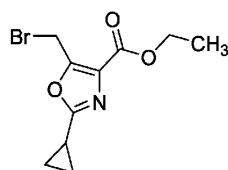
[0434] 200 mL ナスフラスコにトリフェニルホスフィン 2.71 g、ヨウ素 2.62 g、トリエチルアミン 2.87 mL を入れ、ジクロロメタン 25 mL に溶解させた（溶液(1)）。100 mL ナスフラスコにエチル 2-（シクロプロパンカルボニルアミノ）-3-オキソブタノエート 1.10 g を入れ、ジクロロメタン 25 mL に溶解させ、氷冷下溶液(1)を滴下したのち、室温へと昇温、0.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮したのち、酢酸エチルを加えて不溶物をセライトでろ過した。ろ液を 10% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～55／45）にて精製することにより、標題化合物 592 mg（収率 59%）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 196 [M+H]⁺

[0435] 参考例 302

エチル 5-（ブロモメチル）-2-シクロプロピル-オキサゾール-4-カルボキシレートの製造

[化145]



[0436] 10 mL ナスフラスコにエチル 2-シクロプロピル-5-メチル-オキサゾール-4-カルボキシレート 592 mg を入れ、四塩化炭素 15 mL に溶解させた。N-ブロモスクシンイミド 701 mg、2, 2'-アゾビス（2-メチルプロピオニトリル）50 mg を入れたのち、105℃で24時間

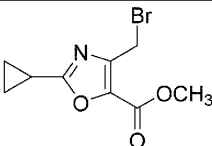
加熱還流した。室温に放冷したのち、水を加えてクロロホルムで抽出し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～６０／４０）にて精製することにより、標題化合物 940 mg（収率 113%）を褐色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 274 / 276 $[M+H]^+$

[0437] 参考例 303 :

対応する原料化合物を参考例 302 と同様にして処理して、下記表 61 に記載の化合物を得た。

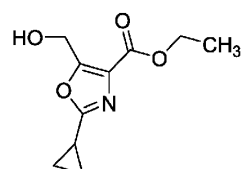
[表61]

参考例	構造式	物性値等
303		MS (ESI) m/z : 260 / 262 $[M+H]^+$

[0438] 参考例 304

エチル 2-シクロプロピル-5-(ヒドロキシメチル)オキサゾール-4-カルボキシレートの製造

[化146]



[0439] (1) 100 mL ナスフラスコにエチル 5-(ブロモメチル)-2-シクロプロピル-オキサゾール-4-カルボキシレート 940 mg を入れ、ジメチルホルムアミド 10 mL に溶解させた。ギ酸ナトリウム 700 mg を加えて 80℃ にて 15 時間加熱攪拌した。室温下で放冷し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１０

0/0～40/60) にて精製することにより、エチル 2-シクロプロピル-5-(ホルミルオキシメチル) オキサゾール-4-カルボキシレート 581 mg (収率 71%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 240 $[M+H]^+$

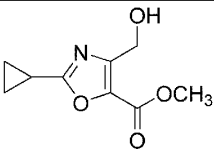
(2) 50 mL ナスフラスコにエチル 2-シクロプロピル-5-(ホルミルオキシメチル) オキサゾール-4-カルボキシレート 581 mg を入れ、エタノール 10 mL に溶解させたのち、18 時間加熱還流した。室温へと戻したのち、炭酸カリウム 670 mg を加え、室温にて 120 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=95/5～0/100) にて精製することにより、標題化合物 504 mg (収率 98%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 212 $[M+H]^+$

[0440] 参考例 305:

対応する原料化合物を参考例 304 と同様にして処理して、下記表 62 に記載の化合物を得た。

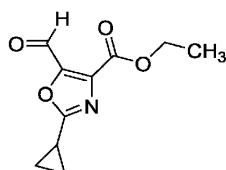
[表62]

参考例	構造式	物性値等
305		MS (ESI) m/z : 198 $[M+H]^+$

[0441] 参考例 306

エチル 2-シクロプロピル-5-ホルミル-オキサゾール-4-カルボキシレートの製造

[化147]



[0442] 50 mLナスフラスコにエチル 2-シクロプロピル-5-(ヒドロキシメチル) オキサゾール-4-カルボキシレート504 mgを入れ、ジクロロメタン15 mLに溶解させた。氷冷下デス・マーチン試薬1250 mgを加えたのち、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～60／40）にて精製することにより、標題化合物448 mg（収率90%）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 210 $[M+H]^+$

[0443] 参考例307：

対応する原料化合物を参考例306と同様にして処理して、下記表63に記載の化合物を得た。

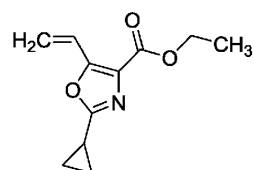
[表63]

参考例	構造式	物性値等
307		MS (ESI) m/z : 196 $[M+H]^+$

[0444] 参考例308

エチル 2-シクロプロピル-5-ビニル-オキサゾール-4-カルボキシレートの製造

[化148]



[0445] 50 mL ナスフラスコにメチルトリフェニルホスフィニウムブロミド 410 mg を入れ、テトラヒドロフラン 5 mL に溶解させた。氷冷下、1.55 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 0.75 mL を加えたのち、室温へと昇温し 0.5 時間攪拌した。再び氷冷下に冷却後、エチル 2-シクロプロピル-5-ホルミル-オキサゾール-4-カルボキシレート 156 mg のテトラヒドロフラン 5 mL 溶液を滴下し、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～75／25）にて精製することにより、標題化合物 49.9 mg（収率 32%）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 208 [M+H]⁺

[0446] 参考例 309 :

対応する原料化合物を参考例 308 と同様にして処理して、下記表 64 に記載の化合物を得た。

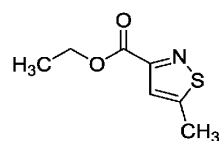
[表64]

参考例	構造式	物性値等
309		MS (ESI) m/z : 194 [M+H] ⁺

[0447] 参考例 310

エチル 5-メチルイソチアゾール-3-カルボキシラートの製造

[化149]



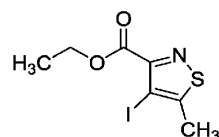
- [0448] 5-メチルイソチアゾール-3-カルボン酸500mg、硫酸18.7 μ Lをエタノール6mLに溶解させ、80℃にて4時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後にNHシリカゲルパッド上に通してろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物516mg（収率86%）を褐色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 172 [M+H]⁺

- [0449] 参考例311

エチル 4-ヨード-5-メチルイソチアゾール-3-カルボキシレート
の製造

[化150]



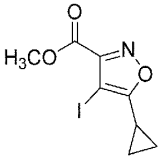
- [0450] エチル 5-メチルイソチアゾール-3-カルボキシレート510mgをトリフルオロ酢酸8mLに懸濁させ、N-ヨードスクシンイミド1005mgを加え、室温にて23時間攪拌した。N-ヨードスクシンイミド1005mgを追加し、室温にて22時間攪拌した。さらに50℃に昇温し、7時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄したのち、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮することで、標題化合物940mg（収率97%）を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 298 [M+H]⁺

- [0451] 参考例312：

対応する原料化合物を参考例 3 1 1 と同様にして処理して、下記表 6 5 に記載の化合物を得た。

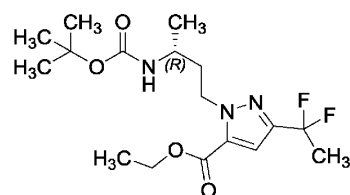
[表65]

参考例	構造式	物性値等
3 1 2		MS (ESI) m/z ; 294 $[M+H]^+$

[0452] 参考例 3 1 3

エチル 2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]-5-(1,1-ジフルオロエチル)ピラゾール-3-カルボキシラートの製造

[化151]



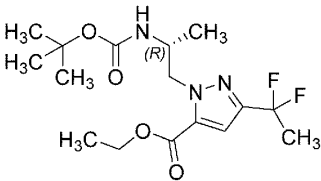
[0453] エチル 5-アセチル-2-[(3R)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブチル]ピラゾール-3-カルボキシレート 1002 mg をクロロホルム 7 mL に溶解させ、氷冷下ジエチルアミノサルファートリフルオリド 7.43 mL を滴下して加えた。室温に昇温し、69時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム 50 mL を加えて希釈した。これを氷冷、攪拌下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 mL 中に滴下してクエンチした。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～70／30）にて精製することにより、標題化合物 343 mg（収率 32%）を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 276 $[M-Boc+H]^+$

[0454] 参考例 3 1 4 :

対応する原料化合物を参考例 3 1 3 と同様にして処理して、下記表 6 6 に記載の化合物を得た。

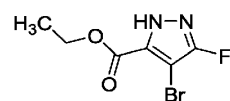
[表66]

参考例	構造式	物性値等
3 1 4		MS (ESI) m/z : 262 [M-Boc+H] ⁺

[0455] 参考例 3 1 5

エチル 4-ブロモ-3-フルオロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートの製造

[化152]



[0456] エチル 4-ブロモ-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート 800 mg をアセトニトリル 15 mL に懸濁させ、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2, 2, 2] オクタン ビス (テトラフルオロボレート) 1533 mg を加えて、70℃にて7時間攪拌した。反応液に1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビシクロ [2, 2, 2] オクタン ビス (テトラフルオロボレート) 1533 mg を追加し、70℃にて14時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、懸濁洗浄、Phase-separator (R) にてろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=85/15~70/30) にて精製することにより、標題化合物 32 mg (収率

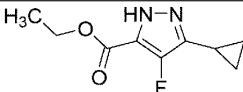
5 %) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 235 / 237 [M-H]⁻

[0457] 参考例 3 1 6 :

対応する原料化合物を参考例 3 1 5 と同様にして処理して、下記表 6 7 に記載の化合物を得た。

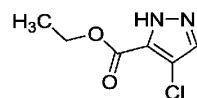
[表67]

参考例	構造式	物性値等
3 1 6		MS (ESI) m/z ; 199 [M+H] ⁺

[0458] 参考例 3 1 7

エチル 4-クロロ-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートの製造

[化153]



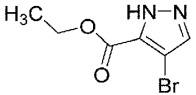
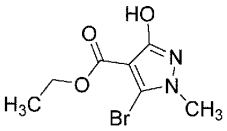
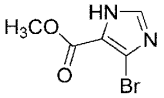
[0459] エチル 1H-ピラゾール-5-カルボキシレート 1 0 0 0 m g をアセトニトリル 2 0 m L に懸濁させ、N-クロロスクシンイミド 9 5 3 m g を加え室温にて 1 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物 1 2 6 9 m g (収率 1 0 2 %、少量の不純物を含む) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 175 / 177 [M+H]⁺

[0460] 参考例 3 1 8 ~ 3 2 0 :

対応する原料化合物、試薬を参考例 3 1 7 と同様にして処理して、下記表 6 8 に記載の化合物を得た。

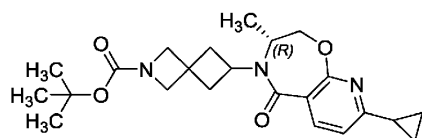
[表68]

参考例	構造式	物性値等
3 1 8		MS (ESI) m/z; 219/221 [M+H] ⁺
3 1 9		MS (ESI) m/z; 249/251 [M+H] ⁺
3 2 0		MS (ESI) m/z; 205/207 [M+H] ⁺

[0461] 参考例 3 2 1

t e r t -ブチル 6 - [(3 R) - 8 - シクロプロピル - 3 - メチル - 5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラートの製造

[化154]



[0462] 50 mL ナスフラスコに t e r t -ブチル 6 - [(3 R) - 8 - クロロ - 3 - メチル - 5 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [3 , 2 - f] [1 , 4] オキサゼピン - 4 - イル] - 2 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 - カルボキシレート 483.6 mg、シクロプロパンボロン酸 153 mg を入れ、トルエン 10 mL、1.26 mol/L リン酸カリウム水溶液 3 mL に溶解させた。ジクロロ (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム 100 mg を加え、130℃にて1.3時間加熱還流した。反応液にシクロプロパンボロン酸 153 mg とジクロロ (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム 100 mg を追加し、130℃にて1.3時間加熱還流した。反応液に

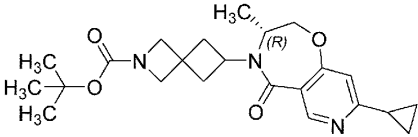
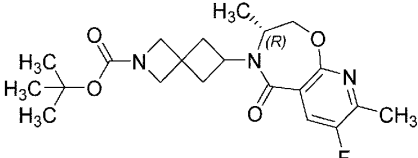
シクロプロパンボロン酸 153 mg とジクロロ（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム 100 mg を追加し、130℃にて1時間加熱還流した。反応液に水 30 mL を加え、クロロホルム 30 mL で3回抽出、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～35／65）にて精製することにより、標題化合物 262 mg（収率54％）を灰色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 414 $[M+H]^+$

[0463] 参考例 322～323：

対応する原料化合物を参考例 321 と同様にして処理して下記表 69 に記載の化合物を得た。

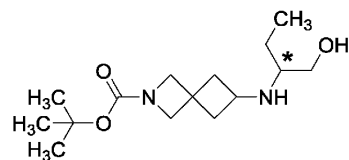
[表69]

参考例	構造式	物性値等
322		MS (ESI) m/z : 414 $[M+H]^+$
323		MS (ESI) m/z : 406 $[M+H]^+$

[0464] 参考例 324

tert-ブチル 6-〔1-（ヒドロキシメチル）プロピルアミノ〕-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-カルボキシラートの製造

[化155]



ラセミ体

[0465] (1) *tert*-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート800mg、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.978mLをテトラヒドロフラン8mLに溶解させ、メチル 2-ブロモブタノエート1023mgを加え、室温にて2時間攪拌した。50℃に昇温し、7時間攪拌した。さらに8時間加熱還流した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製することにより、*tert*-ブチル 6-(1-メトキシカルボニルプロピルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート935mgを黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 313 [M+H]⁺

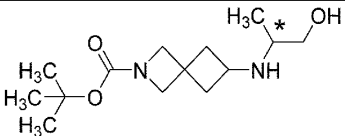
(2) *tert*-ブチル 6-(1-メトキシカルボニルプロピルアミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート930mgをテトラヒドロフラン10mL、エタノール5mLに溶解させ、ナトリウムボロヒドリド338mg、塩化カルシウム991mgを加えて室温にて17時間攪拌した。60℃に昇温し、6時間攪拌した。反応液にナトリウムボロヒドリド225mg、塩化カルシウム661mgを追加し、60℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却しクロロホルムで希釈、不溶物をセライト濾過し、ろ液をに水を加えてクロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物920mg（収率109%、不純物を含む）を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 285 [M+H]⁺

[0466] 参考例325：

対応する原料化合物を参考例324と同様にして処理して、下記表70に記載の化合物を得た。

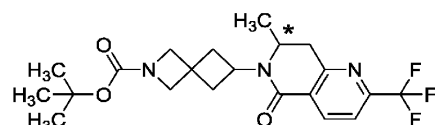
[表70]

参考例	構造式	物性値等
3 2 5	 ラセミ体	MS (ESI) m/z ; 271 $[M+H]^+$

[0467] 参考例 3 2 6

tert-ブチル 6- [7-メチル-5-オキソ-2- (トリフルオロメチル) -7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6-イル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシラートの製造

[化156]



ラセミ体

[0468] tert-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート 139 mg、メチル 2- [(E)-プロプ-1-エニル] -6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキシレート 80 mg をメタノール 2 mL に溶解させ、50℃にて21時間攪拌した。溶媒をエタノール 1 mL に置換し、80℃にて17時間攪拌した。反応液を濃縮、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=70/30~50/50) にて精製することにより、標題化合物 126 mg (収率91%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 370 $[M-tBu+H]^+$

[0469] 参考例 3 2 7 :

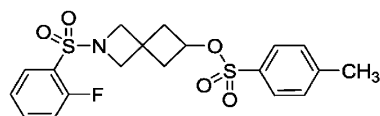
対応する原料化合物を参考例 3 2 6 と同様にして処理して、下記表 7 1 に記載の化合物を得た。

[表71]

参考例	構造式	物性値等
3 2 7	ラセミ体	MS (ESI) m/z : 412 $[M+H]^+$

[0470] 参考例 3 2 8

[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-4-メチルベンゼンスルホネートの製造
[化157]



[0471] (1) 2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール塩酸塩 1500 mg をジクロロメタン 15 mL に懸濁させ、トリエチルアミン 2.79 mL を加えた。ここに 2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド 1951 mg のジクロロメタン (5 mL) 溶液を氷冷下に加え、そのまま 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: クロロホルム/メタノール = 100/0 ~ 94/6) にて精製することにより、2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール 2178 mg (収率 80%) を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 272 $[M+H]^+$

(2) 上記 (1) で得られた 2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール 2175 mg、トリエチルアミン 2.23 mL、ジメチルアミノピリジン 98 mg をジクロロメタン 25

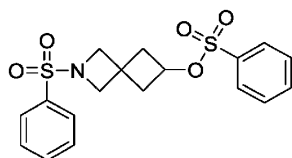
mL に溶解させ、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド 1681 mg を加え、室温にて 24 時間撹拌した。反応液にトリエチルアミン 0.67 mL、4-メチルベンゼンスルホニルクロリド 459 mg を追加し、室温にて 6 時間撹拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～60／40）にて精製することにより標題化合物 2984 mg（収率 86%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 426 [M+H]⁺

[0472] 参考例 329

[2-(ベンゼンスルホニル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル] ベンゼンスルホナートの製造

[化158]



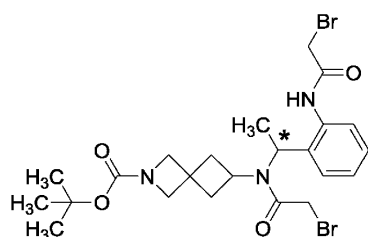
[0473] 50 mL ナスフラスコに 2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール塩酸塩 504 mg をはかりとり、ジクロロメタン 12 mL およびトリエチルアミン 2.0 mL を加えた。反応液を氷冷し、ベンゼンスルホン酸無水物 2.48 g を加え 50 分間撹拌した。次いで 4-ジメチルアミノピリジン 32.5 mg を加え氷冷下 100 分間撹拌した。反応液にトリエチルアミン 500 μ L およびベンゼンスルホン酸無水物 525 mg を追加添加し、その後室温下で 14 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた橙色油状物 1.51 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝85／15～55／45）で精製することにより標題化合物 1.24 g（収率 94%）を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 394 $[M+H]^+$

[0474] 参考例 330

tert-ブチル 6-[(2-ブロモアセチル)-[1-[2-[(2-ブロモアセチル)アミノ]フェニル]エチル]アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキレート

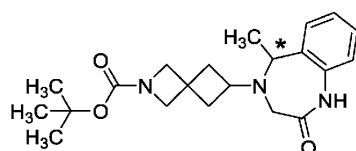
[化159]



および参考例 331

tert-ブチル 6-(5-メチル-2-オキソ-3,5-ジヒドロ-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキレートの製造

[化160]



[0475] 20 mL ナスフラスコに *tert*-ブチル 6-[1-(2-アミノフェニル)エチルアミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート 117.3 mg、トリエチルアミン 0.069 mL を入れ、ジクロロメタン 2 mL に溶解させた。氷冷下 2-ブロモアセチルブロミド 0.030 mL を添加したのち、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加えて分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝90／10～0／100）で精製することにより、*tert*-ブチル 6-[(2-ブロモアセチル)-[1-[2-

－〔（２－ブロモアセチル）アミノ〕フェニル〕エチル〕アミノ〕－２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－２－カルボキレート 44.6 mg（収率 23.8%）を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 516/518/520 $[M-tBu+H]^+$

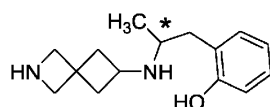
また、tert-ブチル 6-（５－メチル－２－オキソ－３，５－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－４－イル）－２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－２－カルボキレート 29.7 mg（収率 24.4%）を白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 372 $[M+H]^+$

[0476] 参考例 332

２－〔２－（２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イルアミノ）プロピル〕フェノールの製造

[化161]



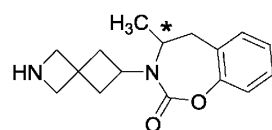
[0477] tert-ブチル 6-〔〔２－（２－メトキシフェニル）－１－メチル－エチル〕アミノ〕－２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－２－カルボン酸 513 mg をジクロロメタン 6 mL に溶解させ、－78℃にて 1 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 1.54 mL を加えたのち、0℃に昇温し、1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮することで、標題化合物 174 mg（収率 50%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 247 $[M+H]^+$

[0478] 参考例 333

３－（２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル）－４－メチル－４，５－ジヒドロ－１，３－ベンズオキサゼピン－２－オンの製造

[化162]



ラセミ体

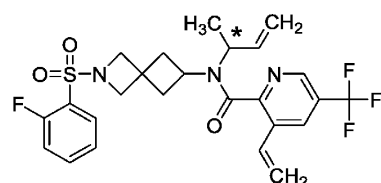
[0479] 50 mL ナスフラスコに 2- [2- (2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イルアミノ) プロピル] フェノール 174 mg を入れ、テトラヒドロフラン 5 mL に溶解させた。1, 1'-カルボジイミダゾール 343 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 5 mL を加え、しばらく攪拌した。クロロホルムで抽出したのち、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮することで、標題化合物 146 mg (収率 76%) を淡黄色粘性油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 273 $[M+H]^+$

[0480] 参考例 334

N- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -N- (1-メチルアリル) -5- (トリフルオロメチル) -3-ビニル-ピリジン-2-カルボキサミドの製造

[化163]



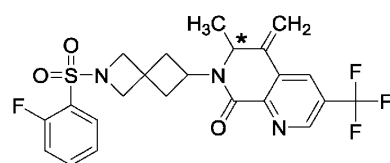
[0481] 100 mL ナスフラスコに 3-ブロモ-N- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -N- (1-メチルアリル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-カルボキサミド 704 mg および 2, 4, 6-トリビニルボロキシン-ピリジン錯体 352 mg をはかりとり、1, 4-ジオキサン 8.0 mL を加えた。次いでテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 178 mg および 2 mol /

L 炭酸ナトリウム水溶液 1.50 mL を加え 100℃ で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、および飽和食塩水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた橙色油状物 967 mg をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～25／75）で精製し、薄層クロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：2）で R_f 値 0.8 のピークを回収することにより標題化合物 232 mg（収率 36%）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 524 [M+H]⁺

[0482] 参考例 335

7- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-5-メチレン-3- (トリフルオロメチル) -6H-1, 7-ナフチリジン-8-オンの製造
[化164]



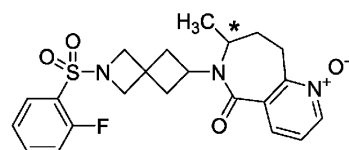
[0483] 参考例 334 で行ったシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～25／75）において、薄層クロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：2）で R_f 値 0.3 のピークを回収することにより標題化合物 382 mg（収率 63%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 496 [M+H]⁺。

[0484] 参考例 336

6- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -7-メチル-1-オキシド-8, 9-ジヒドロ-7H-ピリド [3, 2-c] アゼピン-1-イウム-5-オンの製造

[化165]



ラセミ体

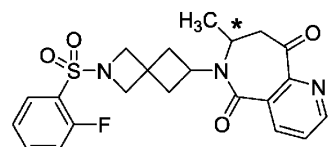
- [0485] 6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オン 465 mg をジクロロメタン 6 mL に溶解させ、メタクロロ過安息香酸(約30%含水) 280 mg を加えて室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル/メタノール=100/0~92/8)にて精製することにより、標題化合物 458 mg (収率95%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 446 [M+H]⁺

- [0486] 参考例 337

6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-7-メチル-7,8-ジヒドロピリド[3,2-c]アゼピン-5,9-ジオンの製造

[化166]



ラセミ体

- [0487] 6-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-9-ヒドロキシ-7-メチル-8,9-ジヒドロ-7H-ピリド[3,2-c]アゼピン-5-オン 148 mg をジクロロ

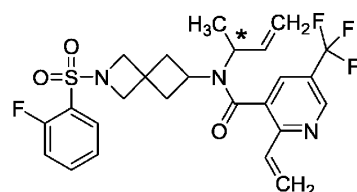
メタン 3 mL に溶解させ、デス・マーチン試薬 207 mg を加え室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製後、逆相 HPLC（溶媒：10 mM 炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝80／20～50／50）にて精製することにより、標題化合物 117 mg（収率 81%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 444 $[M+H]^+$

[0488] 参考例 338

N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-(1-メチルアリル)-5-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-ピリジン-3-カルボキサミド

[化167]



ラセミ体

[0489] (1) 30 mL ナスフラスコに 5-(トリフルオロメチル)-2-ビニル-ピリジン-3-カルボン酸 299 mg をはかりとり、ジクロロメタン 6.0 mL を加えた。これを氷冷下攪拌し、塩化オキサリル 180 μ L および N,N-ジメチルホルムアミド 10 μ L を加え、室温下で 50 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより 2-(2-クロロエチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸クロリドの粗生成物を深赤色油状物として得た。

(2) 30 mL ナスフラスコに 2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-N-(1-メチルアリル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミド

ン 237 mg をはかりとり、ジクロロメタン 4.0 mL およびトリエチルアミン 500 μ L を加え氷冷下撹拌した。そこに、上記 (1) で得られた 2- (2-クロロエチル)-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボン酸クロリドの粗生成物全量をジクロロメタン 3.0 mL に溶かした溶液を加え、氷冷下で 30 分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温下で 15 分間撹拌した後、酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 混合溶媒を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた深赤色油状物 0.46 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒：ヘキサン／酢酸エチル = 85 / 15 ~ 55 / 45) で精製することにより 2- (2-クロロエチル)-N- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -N- (1-メチルアリル)-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキサミドと N- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル] -N- (1-メチルアリル)-5- (トリフルオロメチル)-2-ビニル-ピリジン-3-カルボキサミドを含む混合物 258 mg を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 560, 524 [M+H]⁺

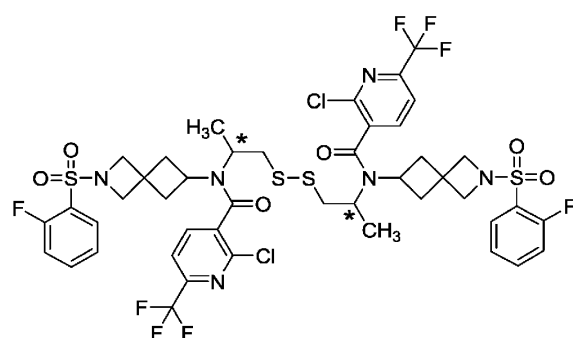
(3) 上記 (2) で得られた混合物を 100 mL ナスフラスコに加え、テトラヒドロフラン 4.0 mL を加え溶解した。次いで N, N-ジイソプロピルエチルアミン 800 μ L を加え室温下で 17 時間撹拌した。反応液に酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1 混合溶媒で希釈した後、水、希クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮することに標題化合物 261 mg (収率 3 工程 68%) を淡黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 524 [M+H]⁺

[0490] 参考例 339

2-クロロ-N- [2- [2- [2-クロロ-6- (トリフルオロメチル

) ピリジン-3-カルボニル] - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] アミノ] プロピルジスルファニル] - 1-メチル-エチル] - N - [2 - (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-カルボキシアミドの製造
 [化168]



4種のジアステレオマー混合物

[0491] (1) 20 mL ナスフラスコに2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸500 mgを入れ、ジクロロメタン6 mLに溶解させた。塩化オキサリルO, 23 mL、ジメチルホルムアミドO, 020 mLを加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮することで、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロライドの粗生成物を得た。

(2) 上記(1)で得られた2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロライドの粗生成物をアセトニトリル2 mLに溶解させたのち、2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-チオール335 mgのアセトニトリル溶液8 mL、トリエチルアミン0.33 mLを加えた。室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=80/20~0/100)にて精製することにより、標題

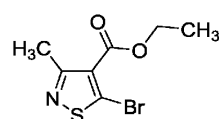
化合物 380 mg (収率 37%) を白色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 1101 / 1103 [M+H]⁺

[0492] 参考例 340

エチル 5-ブロモ-3-メチル-イソチアゾール-4-カルボキシレート
の製造

[化169]



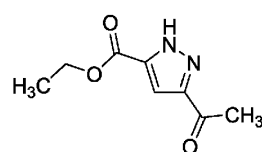
[0493] エチル 5-アミノ-3-メチル-イソチアゾール-4-カルボキシレート 500 mg を 48% 臭化水素酸水溶液 2 mL、アセトニトリル 3 mL に懸濁させた。氷冷下、亜硝酸ナトリウム 277 mg をゆっくりと加えた。続いて臭化銅 (I) 385 mg の 48% 臭化水素酸水溶液 2 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。50℃ に昇温し 1 時間攪拌したのち、反応混合物を室温に戻し、亜硝酸ナトリウム 370 mg をゆっくり加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 ~ 80/20) にて精製することにより、標題化合物 630 mg (収率 94%) を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 250 / 252 [M+H]⁺

[0494] 参考例 341

エチル 3-アセチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシラートの製造

[化170]



[0495] 3-ブチン-2-オン 3000 mg をジエチルエーテル 70 mL に溶解さ

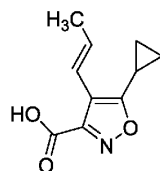
せ、エチル 2-ジアゾアセテート 4600 mg のジエチルエーテル (30 mL) 溶液を滴下して加えた。室温にて 1 時間攪拌した。外温 50℃ に昇温し、3 時間加熱還流した。溶媒が揮発し、目的物が析出していた。減圧乾燥させることで、標題化合物 5361 mg (収率 73%) を薄黄色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 183 $[M+H]^+$

[0496] 参考例 342

5-シクロプロピル-4-[(E)-プロペ-1-ニル] イソキサゾール-3-カルボン酸の製造

[化171]



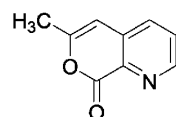
[0497] エチル 2-メチル-4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ) チアゾール-5-カルボキシレート 500 mg、カリウム トリフルオロ [(E)-プロペ-1-ニル] ボレート 403 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 197 mg、2M炭酸ナトリウム水溶液 2 mL を 1, 4-ジオキサン 8 mL に懸濁させ、110℃ にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。水層は水層(1)として保存し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 2 mL、メタノール 2 mL に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加えて室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。水層に先ほどの水層(1)を合わせ、1 N 塩酸を加えて酸性にし、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過、濃縮することで、標題化合物を褐色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 194 $[M+H]^+$

[0498] 参考例 343

6-メチルピラノ [3, 4-b] ピリジン-8-オンの製造

[化172]



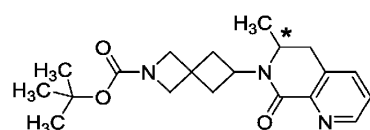
[0499] 3-ブROMOピリジン-2-カルボン酸 2000 mg、ペンタン-2, 4-ジオン 1487 mg、ヨウ化銅 189 mg、リン酸カリウム 4203 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 mL に懸濁させ、120℃にて6時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加えてセライト濾過し、水層と有機層を分離後、水層からクロロホルムで3回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製、目的物のみ含むフラクションを濃縮した。N, N-ジメチルホルムアミドを多く含むので、酢酸エチルに溶解させ、水を加えて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物 187 mg を褐色粉末として得た。目的物を含むその他のフラクションを濃縮、得られた残渣を再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製することにより、標題化合物 97 mg を黄色粉末として得た。合わせて標題化合物 284 mg（収率 18%）を得た。

MS (ESI) m/z : 162 [M+H]⁺

[0500] 参考例 344

tert-ブチル 6-(6-メチル-8-オキソ-5, 6-ジヒドロ-1, 7-ナフチリジン-7-イル)-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシラートの製造

[化173]



ラセミ体

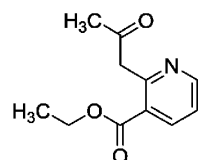
[0501] 6-メチルピラノ[3,4-b]ピリジン-8-オン100mgをメタノール2mLに溶解させ、tert-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート132mgを加え、室温にて16時間攪拌した。50℃に昇温し、3時間攪拌した。反応液を室温に冷まし、ナトリウムボロヒドリド47mgを加えた。50℃にて1時間攪拌した。溶媒をエタノール2mLに置換し、80℃に昇温、16時間攪拌した。溶媒をN,N-ジメチルホルムアミド2mLに置換し、120℃に昇温、7時間攪拌した。反応混合物に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をジメチルスルホキシドに溶解させ、逆相HPLC（溶媒：10mM炭酸アンモニウム水溶液／アセトニトリル＝70／30～40／60）により精製後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝100／0～95／5）にて精製することにより、標題化合物22mg（収率10%）を薄黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 358 [M+H]⁺

[0502] 参考例345

エチル 2-アセトニルピリジン-3-カルボキシレートの製造

[化174]



[0503] エチル 2-クロロピリジン-3-カルボキシレート1000mg、アセトン20mL、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム493mg

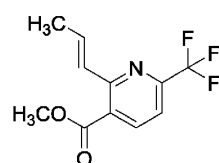
、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-メチルビフェニル393 mg、リン酸カリウム3.43 gをテトラヒドロフラン10 mLに懸濁させ、窒素雰囲気下4時間加熱還流した。反応液にトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム247 mg、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）-2'-メチルビフェニル196 mgを追加し、窒素雰囲気下16時間加熱還流した。反応液の不溶物を珪藻土により濾去した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝60／40～40／60）にて精製することにより、標題化合物163 mg（純度39%、収率6%）を褐色粉末として得た。

MS（ESI）m/z：208 [M+H]⁺

[0504] 参考例346

メチル 2-〔（E）-プロプ-1-エニル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボキシラートの製造

[化175]



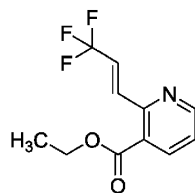
[0505] 2-〔（E）-プロプ-1-エニル〕-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-カルボン酸410 mg（純度56%）をアセトニトリル5 mLに溶解させ、炭酸カリウム206 mg、ヨウ化メチル92.7 μLを加えて室温にて15時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム275 mg、ヨウ化メチル124 μLを追加し、室温にて7時間攪拌した。反応液に炭酸カリウム412 mg、ヨウ化メチル185 μLを追加し、室温にて17時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝95／5～85／15）にて精製することにより、標題化合物187 mg（収率77%）を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 246 $[M+H]^+$

[0506] 参考例 347

エチル 2-[(E)-3,3,3-トリフルオロプロプ-1-エニル]ピリジン-3-カルボキシラートの製造

[化176]



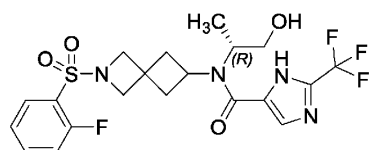
[0507] エチル 2-ビニルピリジン-3-カルボキシレート 150 mg、3,3-ジメチル-1-(トリフルオロメチル)-1,2-ベンズヨードキソール 559 mg、テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロリン酸塩 63 mg、ジアザビスクロウンデセン 0.255 mL を N,N-ジメチルホルムアミド 3 mL に溶解させ、60℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=98/2～88/12)にて精製することにより、標題化合物 70 mg (収率 34%) を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 246 $[M+H]^+$

[0508] 参考例 348

N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-N-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル]-2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドの製造

[化177]



(1) 30 mL ナスフラスコに 2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸 260.2 mg を入れ、ジメチルホルムアミド 0.020 mL、ジクロロメタン 6 mL に溶解させた。塩化オキサリル 0.30 mL を添加し、室温にて 1 時間攪拌したのち、反応溶媒を濃縮することで、2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニルクロライドの粗生成物を得た。

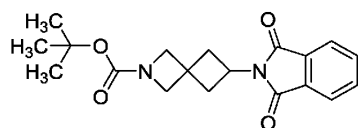
(2) 上記 (1) で得た 2-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボニルクロライドの粗生成物をアセトニトリル 4 mL に溶かしたのち、(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロパン-1-オール 150 mg のアセトニトリル溶液 4 mL、トリエチルアミン 0.60 mL を加えた。室温にて 1.5 時間攪拌したのち、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 6 mL を加え、さらに室温にて 2 時間攪拌した。1 N 塩酸を加えて pH = 8 のところでクロロホルムで抽出、pH = 7 のところで酢酸エチルで抽出、pH = 6 のところで酢酸エチルで抽出した。有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール = 100／0～92／8）にて精製することにより、標題化合物 57.9 mg（収率 8.3%）を無色無定形物として得た。

MS (ESI) m/z : 491 [M+H]⁺

[0509] 参考例 349

tert-ブチル 6-(1,3-ジオキソインドリン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

[化178]



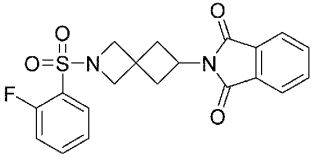
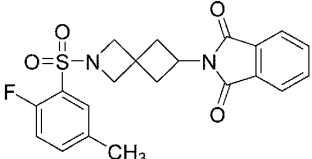
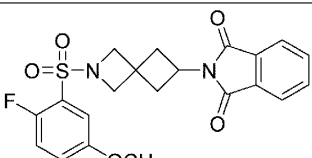
[0510] 100 mL ナスフラスコに *tert*-ブチル 6-アミノ-2-アザスピロ [3.3] ヘプタン-2-カルボキシレート 462 mg および無水フタル酸 374 mg をはかりとり、トルエン 10 mL およびトリエチルアミン 100 μ L を加え、ディーンスターク抽出装置設置下で 160 分間加熱還流した。その後、無水フタル酸 127 mg およびトリエチルアミン 100 μ L を追加添加し、引き続き 150 分間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルおよび飽和食塩水を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた無色油状物 1.14 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝100／0～75／25）で精製することにより標題化合物 673 mg（収率 90%）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 287 [M-*t*Bu+H]⁺

[0511] 参考例 350～352 :

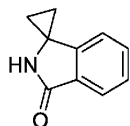
対応する原料化合物を実施例 45 と同様にして処理して、下記表 72 に記載の化合物を得た。

[表72]

参考例	構造式	物性値等
350		MS (ESI) m/z ; 401 $[M+H]^+$
351		MS (ESI) m/z ; 415 $[M+H]^+$
352		MS (ESI) m/z ; 431 $[M+H]^+$

[0512] 参考例 353

スピロ [シクロプロパン-1, 3'-イソインドリン] -1'-オンの製造
[化179]



[0513] メチル 2-シアノベンゾエート 640 mg をジエチルエーテル 20 mL に溶解させ、オルトチタン酸テトライソプロピル 1.3 mL を加えた。ここにエチルマグネシウムブロミド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液) 7.94 mL を5分かけて滴下しながら加えた。室温にて4時間撹拌した。反応混合物にエチルマグネシウムブロミド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液) 1.99 mL を滴下して加え、室温にて0.5時間撹拌した。反応液にエチルマグネシウムブロミド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液) 1.99 mL を滴下して加え、室温にて0.5時間撹拌した。反応混合物に

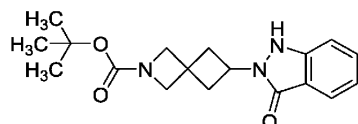
1 mol/L 塩酸水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～92／8）にて精製することにより、標題化合物 213 mg（収率 34%）を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 160 [M+H]⁺

[0514] 参考例 354

tert-ブチル 6-（3-オキソ-1H-インダゾール-2-イル）-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシラートの製造

[化180]



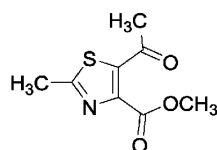
[0515] tert-ブチル 6-〔（2-ニトロベンゾイル）アミノ〕-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート 590 mg をエタノール 5 mL に懸濁させ、亜鉛 263 mg、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.02 mL を加えて 41 時間加熱還流した。反応混合物をセライト濾過し、ろ液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。水層に目的物が残っているのでテトラヒドロフランで再度抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後にろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝50／50～0／100）にて精製することにより、標題化合物 253 mg（収率 57%）を褐色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 330 [M+H]⁺

[0516] 参考例 355

5-アセチル-2-メチル-チアゾール-4-カルボン酸メチルの製造

[化181]



[0517] 50 mL ナスフラスコに5-ブロモ-2-メチルーチアゾール-4-カルボン酸メチル 992 mg をはかりとり、1, 4-ジオキサン 15 mL を加えた。窒素雰囲気下、トリブチル（1-エトキシビニル）スズ 2. 20 mL およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 378 mg を加え 110 °C で 7 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。これを飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた茶色油状物 3. 66 g をテトラヒドロフラン 25 mL に溶解し、1 mol/L 塩酸 10 mL を加え室温下で 140 分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた茶色油状物 3. 59 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝80／20～40／60）で精製することにより標題化合物 501 mg（収率 60%）を黄色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 200 $[M+H]^+$

[0518] 参考例 356:

対応する原料化合物を参考例 355 と同様にして処理して、下記表 73 に記載の化合物を得た。

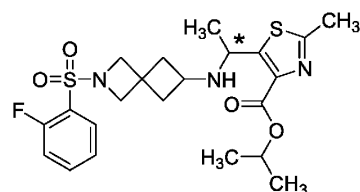
[表73]

参考例	構造式	物性値等
356	<chem>COC(=O)c1cc(C)c(C2=CN(C)S2)c3ccncc13</chem>	MS (ESI) m/z : 200 $[M+H]^+$

[0519] 参考例 3 5 7

5- [1- [[2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ
[3. 3] ヘプタン-6-イル] アミノ] エチル] -2-メチルーチアゾール
-4-カルボン酸イソプロピルエステルの製造

[化182]



[0520] 30 mL ナスフラスコに 2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-アミン 148 mg および 5-アセチルー2-メチルーチアゾール-4-カルボン酸メチルエステル 133 mg をはかりとり、テトラヒドロフラン 5.0 mL を加えた。次いでチタンテトライソプロポキシド 480 μ L を加え室温下で 4 時間 30 分間攪拌した。次いで、反応液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 426 mg を加え 60℃で 1 時間、さらに 75℃で 2 時間攪拌した。その後室温下で一晩放置した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過した後、溶液を減圧下濃縮した。得られた淡黄色油状物 302 mg を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=60/40~25/75) で精製することにより標題化合物と 5- [1- [[2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] アミノ] エチル] -2-メチルーチアゾール-4-カルボン酸メチルエステルの混合物 241 mg (イソプロピルエステル: メチルエステル=78:22) を無色油状物として得た。

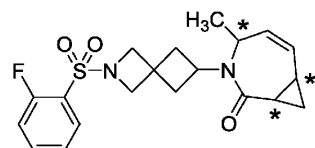
MS (ESI) m/z : 482, 454 [M+H]⁺

[0521] 参考例 3 5 8

5- [2- (2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3]

〕ヘプタン-6-イル〕-4-メチル-5-アザビシクロ〔5.1.0〕オクト-2-エン-6-オンの製造

[化183]



シクロプロパン部分の立体配置シス、4種のジアステレオマー混合物

[0522] (1S*, 2S*)-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル]-N-(1-メチルアリル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド65mgをジクロロエタン7.8mLに溶解し、第二世代Hoveyda-Grubbs触媒9.7mgを加え、室温で終夜撹拌した。反応液に第二世代Hoveyda-Grubbs触媒19.5mgを追加し、70℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝0／100）にて精製後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝0／100）にて精製することにより、標題化合物43.6mg（収率72%）を茶色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 391 [M+H]⁺

[0523] 参考例359：

対応する原料化合物を実施例1と同様にして処理して、下記表74に記載の化合物を得た。

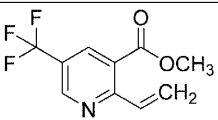
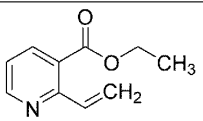
[表74]

参考例	構造式	物性値等
359	The structure shows a bicyclic system consisting of a cyclohexane ring fused to a cyclopropane ring. A sulfonamide group (-SO₂NH-) is attached to the cyclohexane ring, and a methyl group (H₃C) is attached to the cyclopropane ring. Asterisks (*) indicate stereocenters.	MS (ESI) m/z : 388 [M+H] ⁺

[0524] 参考例 3 6 0 ~ 3 6 1 :

対応する原料化合物を参考例 1 6 0 と同様にして処理して、下記表 7 5 に記載の化合物を得た。

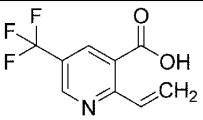
[表75]

参考例	構造式	物性値等
3 6 0		MS (ESI) m/z; 232 [M+H] ⁺
3 6 1		MS (ESI) m/z; 178 [M+H] ⁺

[0525] 参考例 3 6 2 :

対応する原料化合物を参考例 1 8 5 と同様にして処理して、下記表 7 6 に記載の化合物を得た。

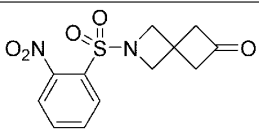
[表76]

参考例	構造式	物性値等
3 6 2		MS (ESI) m/z; 218 [M+H] ⁺

[0526] 参考例 3 6 3 :

対応する原料化合物を参考例 1 と同様にして処理して、下記表 7 7 に記載の化合物を得た。

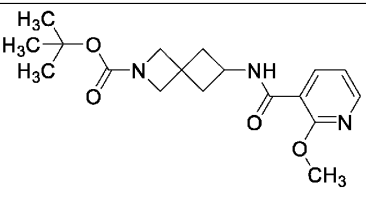
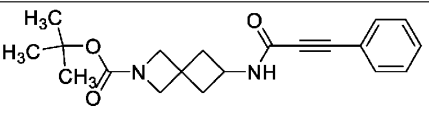
[表77]

参考例	構造式	物性値等
3 6 3		MS (ESI) m/z; 297 [M] ⁺

[0527] 参考例 3 6 4 ~ 3 6 5

6-アミノ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルと対応する化合物を用いて、実施例423と同様にして処理することで、下記表78に記載の化合物を得た。

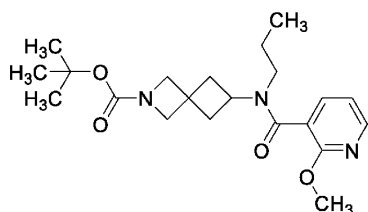
[表78]

参考例	構造式	物性値等
364		MS (ESI) m/z ; 348 $[M+H]^+$
365		MS (ESI) m/z ; 340 $[M+H]^+$ (APCI)

[0528] 参考例366

tert-ブチル 6-[(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)-プロピルアミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラートの製造

[化184]



[0529] *tert*-ブチル 6-[(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)アミノ]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート 1.68 g および N, N-ジメチルホルムアミド 15 mL 混合物に、水素化ナトリウム (60%) 240 mg を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物に 1-ヨードプロパン 1.0 mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水素化ナトリウム (60%) 218 mg および 1-ヨードプロパン 1.0 mL を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル：ヘキサン = 1：1

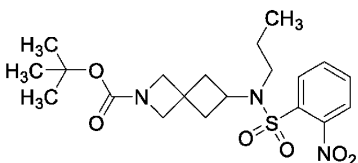
混合溶媒（８０ｍＬ）で希釈し、水を加えた。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝７５／２５～２５／７５）にて精製することにより、標題化合物１．７０ｇ（収率９０％）を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z : 390 [M+H]⁺

[0530] 参考例３６７

対応する原料化合物を用いて、参考例３６６と同様にして処理して下記表７９に記載の化合物を得た。

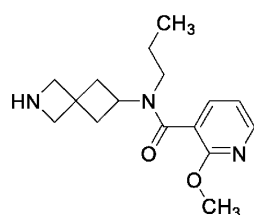
[表79]

参考例	構造式	物性値等
367		MS (ESI) m/z : 340 [M-Boc+H] ⁺

[0531] 参考例３６８

N-（２-アザスピロ〔３．３〕ヘプタン-６-イル）-２-メトキシ-N-プロピルピリジン-３-カルボキサミドの製造

[化185]



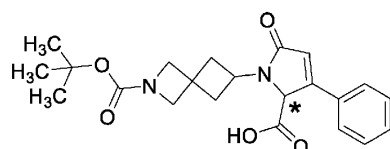
[0532] tert-ブチル 6-〔（２-メトキシピリジン-３-カルボニル）-プロピルアミノ〕-２-アザスピロ〔３．３〕ヘプタン-２-カルボキシラートを用いて、実施例４４２と同様にして処理して標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 290 [M+H]⁺

[0533] 参考例 369

1- [2- [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシカルボニル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -5-オキソ-3-フェニル-2H-ピロール-2-カルボン酸の製造

[化186]



ラセミ体

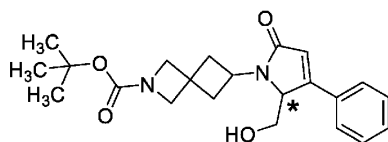
[0534] tert-ブチル 6- (3-フェニルプロプ-2-インオイルアミノ) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシラート 652 mg および N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL 混合物に氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 230 mg、ブromo酢酸メチル 0. 272 mL を順に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2度抽出した。水層に 1 M 塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで二度抽出した。全ての有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物の粗生成物 648 mg (収率 85%) を淡黄色粉体として得た。

MS (APCI) m/z : 399 [M+H]⁺

[0535] 参考例 370

tert-ブチル 6- [2- (ヒドロキシメチル) -5-オキソ-3-フェニル-2H-ピロール-1-イル] -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシラートの製造

[化187]



ラセミ体

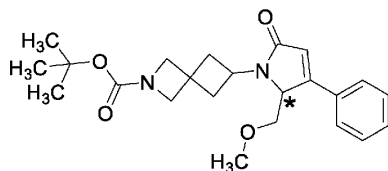
[0536] 1 - [2 - [(2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキシカルボニル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 5 - オキソ - 3 - フェニル - 2 H - ピロール - 2 - カルボン酸 200 mg、トリエチルアミン 0.105 mL およびテトラヒドロフラン 5 mL 混合物にクロロギ酸エチル 0.058 mL を加え、室温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム 50 mg およびメタノール 5 mL を加え、室温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝40／60～0／100）にて精製することにより、標題化合物 112 g（収率 58%）を黄色粉体として得た。

MS (ESI) m/z : 385 [M+H]⁺

[0537] 参考例 371

tert-ブチル 6 - [2 - (メトキシメチル) - 5 - オキソ - 3 - フェニル - 2 H - ピロール - 1 - イル] - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - カルボキシラートの製造

[化188]



ラセミ体

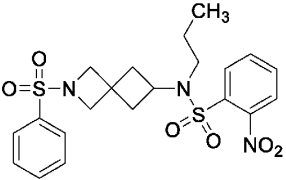
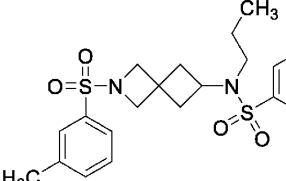
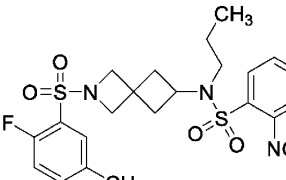
[0538] tert-ブチル 6-[2-(ヒドロキシメチル)-5-オキソ-3-フェニル-2H-ピロル-1-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシラート 112 mg、ヨウ化メチル 0.054 mL および N,N-ジメチルホルムアミド 3 mL 混合物に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%) 21 mg を加え、室温に昇温しながら 40 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで二度抽出した。有機層をあわせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 ~ 30/70) にて精製することにより、標題化合物 103 g (収率 78%) を淡黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 399 $[M+H]^+$

[0539] 参考例 372 ~ 374

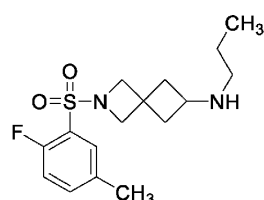
対応する化合物を用いて、実施例 45 または実施例 82 と同様にして処理することで、下記表 80 に記載の化合物を得た。

[表80]

参考例	構造式	物性値等
372		MS (ESI) m/z ; 480 $[M+H]^+$
373		MS (ESI) m/z ; 494 $[M+H]^+$
374		MS (ESI) m/z ; 512 $[M+H]^+$

[0540] 参考例 375

2-（2-フルオロ-5-メチルフェニル）スルホニル-N-プロピル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-アミンの製造
[化189]



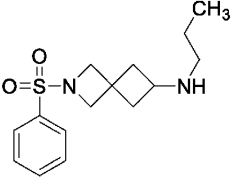
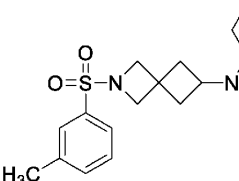
[0541] N-[2-（2-フルオロ-5-メチルフェニル）スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-2-ニトロ-N-プロピルベンゼンスルホンアミド 446 mg および N,N-ジメチルホルムアミド 8 mL 混合物に、メルカプト酢酸 241 mg、水酸化リチウム一水和物 220 mg を順次加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：クロロホルム／メタノール＝100／0～92／8）にて精製することにより、標題化合物 270 mg（収率 95%）を淡黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 327 [M+H]⁺

[0542] 参考例 376～377

対応する原料化合物を用いて、参考例 375 と同様にして処理して下記表 81 に記載の化合物を得た。

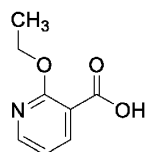
[表81]

参考例	構造式	物性値等
376		MS (ESI) m/z: 295 [M+H] ⁺
377		MS (ESI) m/z: 309 [M+H] ⁺

[0543] 参考例 378

2-エトキシピリジン-3-カルボン酸の製造

[化190]



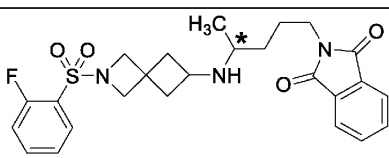
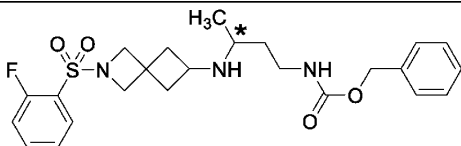
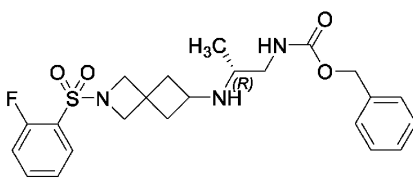
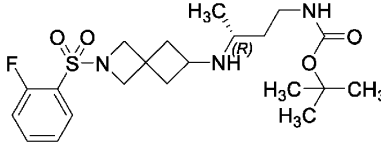
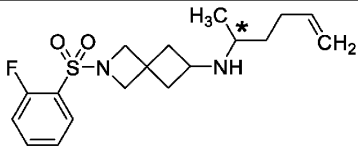
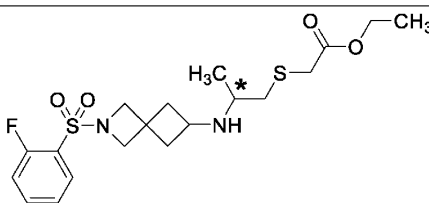
[0544] 2-クロロピリジン-3-カルボン酸 706 mg およびエタノール 20 mL 混合物を氷冷下攪拌し、水素化ナトリウム (60%) 291 mg を分割して加え、4時間加熱還流した。反応混合物にジメチルスルホキサイド 4 mL を加え、90℃で終夜攪拌した。反応混合物を室温に戻し、塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により pH を 4~5 とした後、飽和食塩水を加えた。クロロホルムで3回抽出した。有機層をあわせて、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相 HPLC (溶媒: 0.05%トリフルオロ酢酸-水/0.05%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル=80/20~75/25) にて精製することにより、標題化合物 368 mg (収率 49%) を無色固体として得た。

MS (ESI) m/z: 168 [M+H]⁺

[0545] 参考例 379～384

対応する原料化合物を参考例 3 と同様にして処理して、下記表 82 に記載の化合物を得た。

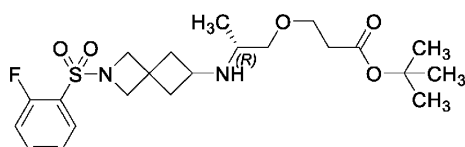
[表82]

参考例	構造式	物性値等
379	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 486 [M+H] ⁺
380	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 476 [M+H] ⁺
381		MS (ESI) m/z; 462 [M+H] ⁺
382		MS (ESI) m/z; 442 [M+H] ⁺
383	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 353 [M+H] ⁺
384	 ラセミ体	MS (ESI) m/z; 431 [M+H] ⁺

[0546] 参考例 385

3-[(2R)-2-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]アミノ]プロポキシ]プロパン酸tert-ブチルの製造

[化191]



[0547] (1) 3-[(2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロポキシ]プロパン酸tert-ブチル 230mg、10%パラジウム炭素80mgおよびテトラヒドロフラン5mL混合物を水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。系内を窒素置換し、攪拌した後、ろ過により不溶物を除き、ろ液を減圧濃縮することで、3-[(2R)-2-アミノプロポキシ]プロパン酸tert-ブチルの粗生成物を得た。

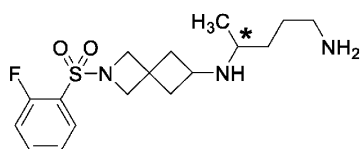
(2) 上記3-[(2R)-2-アミノプロポキシ]プロパン酸tert-ブチルの粗生成物と対応する化合物を用いて、参考例3と同様にして処理することで、標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 457 [M+H]⁺

[0548] 参考例 386

4-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]ペンタン-1,4-ジアミンの製造

[化192]



ラセミ体

[0549] 2-[[4-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ

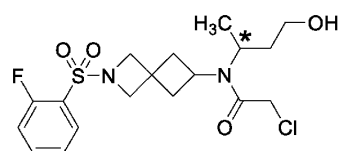
ロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] アミノ] ペンチル] イソインドール-1, 3-ジオン 459 mg およびメタノール 4. 4 mL 混合物にヒドラジーン水和物 48. 9 mg を加え、室温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応混合物にヒドラジーン水和物 111 mg を加え、40℃で 3 時間攪拌した後、終夜静置した。反応混合物に 1 M 塩酸、クロロホルムを加え、攪拌した後、不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に 1 M 塩酸を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。水層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液により pH > 10 とした後、クロロホルムを加え攪拌した。有機層を Phase-separator (R) で分離し、減圧濃縮することで、標題化合物 311 mg (収率 98%) 淡黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 356 [M+H]⁺

[0550] 参考例 387

2-クロロ-N-[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル]-N-(4-ヒドロキシブタン-2-イル)アセトアミドの製造

[化193]



ラセミ体

[0551] (1) 2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-アミン 200 mg、4-ヒドロキシ-2-ブタノン 84. 7 mg および塩化メチレン 3. 7 mL 混合物に酢酸 0. 042 mL を加え、室温で 10 分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド 235 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、有機層を Phase-separator (R) で分離し、減圧濃縮することで、3-[[2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3. 3]ヘプタン-6-イル]アミノ]ブタン

－１－オール粗生成物を無色粘体として得た。

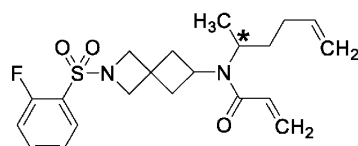
(2) 上記(1)で得られた３－[[２－(２－フルオロフェニル)スルホニル－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル]アミノ]ブタン－１－オール粗生成物およびアセトニトリル３．７ｍＬの混合物に、トリエチルアミン０．３０９ｍＬ、クロロアセチルクロリド０．１７７ｍＬを順次加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物に１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液３．７ｍＬを加え、室温で５時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層をPhase separator(R)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝５０／５０～０／１００)にて精製することにより、標題化合物２８５ｍｇ(収率９２％)を淡黄色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 419 / 421 [M+H]⁺

[0552] 参考例３８８

N－[[２－(２－フルオロフェニル)スルホニル－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル]－N－ヘキサ－５－エン－２－イル]プロプ－２－エンアミドの製造

[化194]



ラセミ体

[0553] ２－(２－フルオロフェニル)スルホニル－N－ヘキサ－５－エン－２－イル－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－アミン１７０ｍｇおよびクロロホルム４．８ｍＬ混合物にトリエチルアミン０．２０１ｍＬ、塩化アクリロイル８７．３ｍｇを順次加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、クロロホルムを加えて攪拌した後、有機層をPhase separator(R)で分離し、減圧濃縮した。得られた残

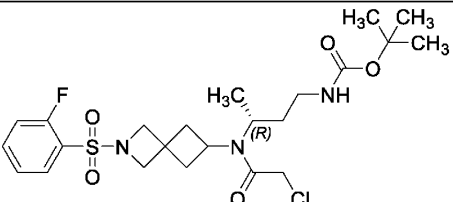
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝
100／0～20／80）にて精製することにより、標題化合物187mg
（収率95％）を無色粘体として得た。

MS (ESI) m/z : 407 [M+H]⁺

[0554] 参考例389

対応する原料化合物、試薬を用いて、参考例388と同様にして処理する
ことで、下記表83に記載の化合物を得た。

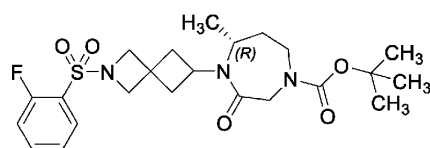
[表83]

参考例	構造式	物性値等
389		MS (ESI) m/z : 518/520 [M+H] ⁺

[0555] 参考例390

tert-ブチル (5R)-4-[2-(2-フルオロフェニル)スルホ
ニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル]-5-メチル-3-
オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラートの製造

[化195]



[0556] tert-ブチル N-[(3R)-3-[(2-クロロアセチル)-[
2-(2-フルオロフェニル)スルホニル-2-アザスピロ[3.3]ヘプ
タン-6-イル]アミノ]ブチル]カルバマート1.76gおよびN,N-
ジメチルホルムアミド17mLの混合物に水素化ナトリウム(60%)17
7mgを加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄した後、有機層をPha

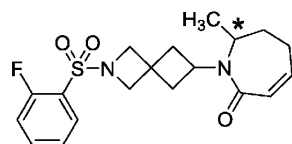
se-separator (R)で分離し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：酢酸エチル／メタノール＝１００／０～９５／５）で精製することにより、標題化合物１．３９ｇ（収率７９％）を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 482 [M+H]⁺

[0557] 参考例３９１

１－〔２－（２－フルオロフェニル）スルホニル－２－アザスピロ〔３．３〕ヘプタン－６－イル〕－２－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－アゼピン－７－オンの製造

[化196]



ラセミ体

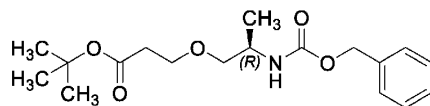
[0558] 対応する原料化合物を参考例３５８と同様にして処理することで、標題化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 379 [M+H]⁺

[0559] 参考例３９２

３－〔（２Ｒ）－２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）プロポキシ〕プロパン酸tert-ブチルの製造

[化197]



[0560] N－〔（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－メチル－エチル〕カルバミン酸ベンジル５００mg、炭酸セシウム１．０１gおよびテトラヒドロフラン１２mLの混合物に、アクリル酸tert-ブチル０．７０mLを加え、室温で２日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を

水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過により除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝１００／０～５０／５０）で精製することにより、標題化合物２３９ｍｇ（収率３０％）を無色油状物として得た。

MS (ESI) m/z : 338 [M+H]⁺

[0561] 2. TRH-DE阻害試験

＜実験方法＞

試験化合物：

上記実施例「1. 実施例化合物の調製」に記載の化合物を、TRH-DE阻害試験に用いた。

方法：

化合物の酵素阻害活性は、酵素反応の生成物Cyclo(His-Pro)量を、三連四重極質量分析計（API4000、SCIEX製）を連結させたRapidFireRF365HTMSシステム（アジレント・テクノロジー製）で測定することにより評価した。

ヒトTRH-DEを一過性発現させたExp293細胞より調製した膜画分を酵素として用いた。膜画分を反応バッファー（５０ｍＭリン酸ナトリウム（pH7.4）、２５ｍＭ NaCl、０.０１％Triton X-100、２００μM N-ethylmaleimide、２００μM bacitracin）に４μg/mlで懸濁し、各濃度の試験化合物と混和した。基質である１０μM TRH（Glp-His-Pro-NH₂）を添加して、室温で２時間反応させた。内部標準として安定同位体Cyclo(His-Pro)（¹³C５：¹⁵N）を１μM含有した同量のアセトニトリル：メタノール溶液（１：１）で反応を停止し、遠心分離後に上清を回収した。

RapidFireRF365HTMSシステムで、上清の一部を吸引し、Graphic Carbonカラム（アジレント・テクノロジー製）に

バッファーA（水、0.09%ギ酸、0.01%トリフルオロ酢酸）でロードし、超純水、次いでアセトニトリルで、洗浄した。カラムの内容物をバッファーB（80%アセトニトリル、0.09%ギ酸、0.01%トリフルオロ酢酸）で溶出し、質量分析計に注入して分析した。生成物Cyclo（His-Pro）及び内部標準Cyclo（His-Pro）（ $^{13}\text{C}5:15\text{N}$ ）は、各イオンをQ1/Q3トランジション m/z 234.9から109.8、及び m/z 240.9から109.6で検出した。ESIボルテージは5500V、温度は650℃に設定した。

阻害率の算出には、生成物量を内部標準量で割って補正したRatio値を用いた。阻害率（%）は、 $\% \text{Inhibition} = \{1 - (\text{サンプルのRatio値} - \text{ブランクのRatio値}) / (\text{コントロールのRatio値} - \text{ブランクのRatio値})\} \times 100$ により算出した。IC50値は16点での濃度反応性試験から算出した。結果を、下記表84に示す。

[0562] <実験結果>

[表84-1]

実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)
1	0.002	56	0.008	109	0.003	160	0.001	212	0.023
2	1.011	57	0.253	110	0.004	161	0.001	214	0.011
6	0.013	58	0.180	111	0.060	162	0.002	215	0.026
8	0.013	59	0.033	112	0.032	163	0.008	216	0.046
9	0.014	60	0.049	113	0.026	165	0.002	217	0.035
10	0.012	61	0.653	114	0.061	166	0.005	218	0.037
11	0.004	62	0.393	115	0.083	167	0.016	219	0.038
12	0.009	63	0.022	116	0.116	168	0.002	220	0.012
13	0.002	64	0.010	117	0.046	169	0.001	221	0.988
14	0.024	65	0.027	118	0.025	170	0.007	222	0.449
15	0.007	66	0.031	119	0.013	171	0.007	223	0.018
16	0.020	67	0.077	120	0.011	172	0.110	224	0.041
17	0.008	68	0.120	121	0.021	174	0.019	225	0.011
18	0.001	69	0.066	122	0.015	175	0.012	226	0.016
19	0.002	70	0.025	123	0.015	176	0.013	227	0.009
20	0.017	71	0.126	124	0.017	177	0.018	228	0.048
21	0.016	72	0.841	126	0.024	178	0.012	229	0.033
22	0.002	73	0.092	127	0.021	179	0.007	230	0.019
23	0.068	74	0.918	128	0.224	180	0.004	231	0.013
24	0.003	75	0.120	129	0.021	181	0.006	232	0.021
25	0.054	76	0.566	130	0.136	182	0.154	233	0.031
26	0.033	77	0.324	131	0.032	183	0.005	234	0.004
27	0.014	78	2.331	132	0.131	184	0.016	235	0.003
28	0.023	79	0.040	133	0.004	185	0.024	236	0.002
29	0.050	80	0.295	134	0.002	186	0.021	237	0.003
30	0.015	81	0.670	135	0.001	187	0.020	238	0.357
31	0.009	84	0.085	136	0.001	188	0.008	239	0.011
32	0.003	85	0.132	137	0.001	189	0.068	240	0.014
33	0.015	86	0.060	138	0.001	190	0.011	241	0.616
34	0.008	87	0.049	139	0.002	191	0.086	242	0.655
35	0.007	88	0.147	140	0.001	192	0.009	243	0.436
36	0.021	89	0.286	141	0.001	193	0.025	244	0.042
37	0.006	90	0.023	142	0.001	194	0.036	245	0.002
38	0.012	91	0.008	143	0.001	195	0.035	246	0.022
39	0.020	92	0.012	144	0.001	196	0.015	247	0.002
40	0.005	93	0.004	145	0.001	197	0.013	248	0.731
41	0.070	94	0.004	146	0.001	198	0.014	249	0.112
42	0.009	95	0.004	147	0.001	199	0.021	250	0.214
43	0.032	96	0.002	148	<0.001	200	0.019	251	0.001
44	0.014	97	0.003	149	0.001	201	0.020	253	0.008
45	0.214	98	0.021	150	0.001	202	0.019	254	0.002
46	0.129	99	0.016	151	0.001	203	0.034	255	0.007
47	0.544	100	0.016	152	0.001	204	0.034	256	0.003
49	0.006	101	0.014	153	0.001	205	0.014	257	0.061
50	0.019	102	0.006	154	0.002	206	0.005	258	0.001
51	0.008	103	0.010	155	0.001	207	0.011	259	0.152
52	0.022	104	0.014	156	0.002	208	0.014	260	0.097
53	0.042	105	0.014	157	0.001	209	0.022	261	0.028
54	0.014	106	0.014	158	0.006	210	0.021	262	0.091
55	0.054	107	0.018	159	0.001	211	0.013	263	0.032

[表84-2]

実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)	実施例	IC50(μ M)
264	0.459	314	0.009	369	0.008	419	0.685
265	0.287	315	0.003	370	0.008	420	0.701
266	0.092	316	0.002	371	0.005	421	0.480
267	0.664	317	0.003	372	0.004	422	0.218
268	0.108	318	0.009	373	0.005	423	0.974
269	0.134	319	0.022	374	0.008	424	0.795
270	0.189	320	0.072	375	0.011	425	0.860
271	0.024	321	0.074	376	0.021	426	0.095
272	0.101	322	0.007	377	0.014	427	0.052
273	0.063	323	0.103	378	0.010	428	0.014
274	0.151	324	0.037	379	0.010	429	0.014
275	0.042	325	0.017	380	0.003	430	0.048
276	0.074	326	0.004	381	0.002	431	0.347
277	0.102	327	0.006	382	0.004	432	0.344
278	0.146	328	0.014	383	0.011	433	0.868
279	0.112	329	0.067	384	0.005	434	0.279
280	0.089	330	0.019	385	0.013	435	0.492
281	0.120	331	0.003	386	0.013	436	0.033
282	0.124	332	0.004	387	0.004	437	0.292
283	0.067	333	0.018	388	0.004	438	0.126
284	0.537	334	0.018	389	0.012	439	0.124
285	0.955	335	0.008	390	0.011	440	0.199
286	0.213	336	0.002	391	0.004	441	0.247
287	0.090	337	0.002	392	0.003	442	0.551
288	0.336	338	0.004	393	0.003	443	0.157
289	0.338	339	0.078	394	0.004	444	0.789
290	0.104	341	0.005	395	0.003	445	0.216
291	0.215	342	0.050	396	0.005	446	0.171
292	0.154	343	0.018	397	0.007	447	0.403
293	0.121	344	0.075	398	0.002	448	0.474
294	0.118	345	0.167	399	0.005	449	0.065
295	0.355	346	0.002	400	0.009	450	0.081
296	0.419	347	0.185	401	0.002	451	0.076
297	0.018	348	0.005	402	0.003	452	0.088
298	0.025	349	0.507	403	0.003	453	0.348
299	0.033	350	0.294	404	0.004	454	0.070
300	0.168	351	0.121	405	0.003	455	0.291
301	0.091	352	0.011	406	0.006	456	0.090
302	0.047	353	0.066	407	0.005	457	0.171
303	0.082	354	0.002	408	0.004	458	0.280
304	1.070	355	0.017	409	0.004	459	0.176
305	0.062	356	0.044	410	0.005	460	0.424
306	0.056	358	0.089	411	0.008		
307	0.285	359	0.454	412	0.016		
308	0.655	360	0.086	413	0.183		
309	0.032	362	0.182	414	0.618		
310	0.041	365	0.160	415	0.847		
311	0.001	366	0.008	416	0.676		
312	0.002	367	0.008	417	0.690		
313	0.001	368	0.013	418	0.075		

産業上の利用可能性

[0563] 本発明の化合物 [I]、[II]、[III] 若しくは [IV] 又はその薬理的に許容し得る塩は、TRH-DEの阻害活性を有することから、脊髄小脳変性症、疼痛、睡眠障害又はその他の神経系疾患及び／又はそれに伴う症状の如き中枢TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、或いはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善のための医薬として有用である。

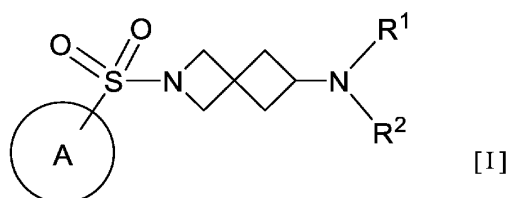
[0564] 日本国特許出願2021-177933（出願日：2021年10月29日）の開示はその全体が参照により本明細書に取り込まれる。

本明細書に記載された全ての文献、特許出願、および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書に参照により取り込まれる。

請求の範囲

〔請求項1〕 下式〔I〕：

〔化198〕



〔式中、

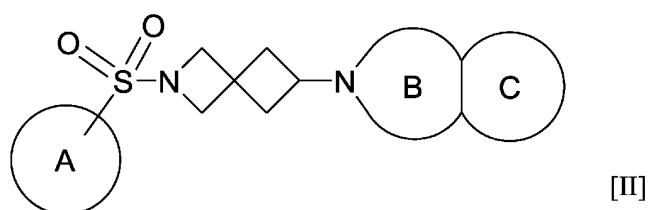
環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

R¹及びR²は、それぞれ置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基、又は置換されていてもよいアルキルチオ基を表すか、あるいはR¹とR²は一体となって環を形成する基を表す]

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

〔請求項2〕 前記式〔I〕の化合物が、下式〔II〕：

〔化199〕



〔式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Bは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Cは、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表す]

で示される化合物である、請求項1に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項3]

前記式 [I I] で示される基において、

環Aで表される、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の各々の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Aで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1か

ら3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基；環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基；環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基；環Cで表される置換されていてもよいシクロアルキル基；及び環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基；の各々の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキシ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～8の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5

～7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環B又は環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、6～10員の単環又は二環式のアリールであり、

環B又は環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環である、

請求項2に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項4]

前記式 [I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、4～9員の単環又は二環式の脂肪族複素環である、

請求項2又は3に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項5]

前記式 [I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘ

テロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5 ～ 6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリール基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 4 の基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、5 ～ 7 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環 B で表される基の置換基において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環 C が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい単環式シクロアルキル基又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基であり、

環 C で表される、置換されていてもよいフェニル基；置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基；置換されていてもよい単環式シクロアルキル基；又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基；の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロア

ルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる 1～2 の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる 1～4 の基であり、

環 C で表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 4 の異項原子を含む 5～6 員の単環式ヘテロアリールであり、

環 C で表される置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、4～7 員の単環式の脂肪族複素環であり、

環 C で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環 C で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、4～9 員の単環式又は二環式の脂肪族複素環である、

請求項 2～4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項 6]

前記式 [I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリアル基のヘテロアリアル部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシアルキル基；アルコキシ基；ハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、アリアル基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリアル基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Bで表される基の置換基において、選ばれる基中のアリアル基が、フェニルであり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく

部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基、置換されていてもよい単環式シクロアルキル基又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される、置換されていてもよいフェニル基；置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基；置換されていてもよい単環式シクロアルキル基；又は置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基；の置換基の各々が、ハロゲン原子；水酸基；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアルキル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アルキレン基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；アルキルチオ基；アリール基；ハロゲン原子、及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、プリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼチジニル、オキセタニル、オキソラニル、アゾ

リジニル、チオラニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、オキサニル、アジナニル、ジオキサニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、チアニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼチジニル、オキセタニル、オキソラニル、アゾリジニル、チオラニル、オキサゾリジニル、ジアゾリジニル、チアゾリジニル、オキサニル、アジナニル、ジオキサニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、チアニル、オキセパニル、アゼパニル、チエパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニル、又は二つの該脂肪族複素環が縮合またはスピロ原子を介して結合した環である、

請求項2～5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項7]

前記式〔I〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基である、

請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項8]

前記式〔I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、ハロゲン原子；オキソ基；アルキル基；アルコキシアルキル基；アルキレン基；シクロアルキル基；シクロアルキル基、フェニル基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルカノイル基；及びアリール基で置換されていてもよいアルコキシカルボニル基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基の各々が、ハロゲン原子；オキソ基；シアノ基；アルキル基；ハロアル

キル基；アルコキシ基；シアノ基で置換されていてもよいシクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；シクロアルキル基またはアリール基で置換されていてもよいアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基及びシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアミノ基；シクロアルキル基；ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルキレン基、及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる1～4の基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；アリールオキシ基；脂肪族複素環オキシ基；及びアルカノイル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基がフェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環、又は二つの該脂肪族複素環が縮合またはスピロ原子を介して結合した環であり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、6員の単環式の脂肪族複素環である、

請求項7に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項9]

前記式〔I〕で示される基において、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロア

リール部分が、チエニル又はピリジルであり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル又はチアゼパニルであり、

環Bで表される基の置換基におけるアリール基のアリール部分が、フェニルであり、

環Cで表される置換されていてもよく部分的に水素化されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジル、ピラジニル又はピリミジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、オキサジナニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、アゼパニル又はオキサゼパニルである、

請求項7又は8に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項10]

前記式 [I I] で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基である、

請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項11]

前記式 [I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロ

ゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；アルキル基；及びハロゲン原子から独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいアルキレン基からなる群より独立して選ばれる1～4の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい7員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、7員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基又は置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の置換基の各々が、ハロゲン原子；アルキル基；ハロアルキル基；アルキレン基；ハロゲン原子及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基；及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Cで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリールであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して

選ばれる 1 から 3 の異項原子を含む、5 員の単環式の脂肪族複素環である、

請求項 10 に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項12]

前記式 [I I] で示される基において、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 7 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゼパニル、オキサゼパニル又はジアゼパニルであり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル又はトリアゾリルであり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニルであり、

環 C で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中のアリール基が、フェニルである、

請求項 10 又は 11 に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項13]

前記式 [I I] で示される基において、

環 B が、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 C が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基である、

請求項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項14]

前記式 [I I] で示される基において、

環 A が、置換されていてもよいフェニル基であり、

環 A で表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環 B が、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいて

もよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；アルキル基；及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、6員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる基であり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールである、

請求項13に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項15]

前記式 [I I] で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アジナニル、オキサジナニル又はジアジナニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジルである、

請求項13又は14に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項16]

前記式 [I I] で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいて

もよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基である、

請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項17]

前記式〔I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；及びアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい6員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、6員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、ハロゲン原子；アルキル基；ハロアルキル基；及びハロゲン原子及びハロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基で置換されていてもよいシクロアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリール

である、

請求項 16 に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項18]

前記式 [I I] で示される基において、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 6 員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、ジアジナニルであり、

環 C で表される置換されていてもよい 5 員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル又はトリアゾリルである、

請求項 16 又は 17 に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項19]

前記式 [I I] で示される基において、

環 B が、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 C が、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい 6 員の単環式ヘテロアリール基である、

請求項 2 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項20]

前記式 [I I] で示される基において、

環 A が、置換されていてもよいフェニル基であり、

環 A で表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 2 の基であり、

環 B が、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基であり、

環 B で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい 5 員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、水酸基；オキソ基；アルキル基；及びアルキレン基からなる群より独立して選ばれる 1 ～ 3 の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子；アルキル基；ハロアルキル基；及びアルコキシ基からなる群より独立して選ばれる基であり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む6員の単環式ヘテロアリールである、

請求項19に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項21]

前記式〔I〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル又はジアゾリジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい6員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジルである、

請求項19又は20に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項22]

前記式〔I〕で示される基において、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基である、

請求項2～6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し

得る塩。

[請求項23]

前記式〔ⅠⅠ〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基の置換基が、ハロゲン原子であり、

環Bが、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；及びアルキル基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5員の単環式の脂肪族複素環であり、

環Cが、置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基の置換基が、アルキル基であり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5員の単環式ヘテロアリールである、

請求項22に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項24]

前記式〔ⅠⅠ〕で示される基において、

環Bで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい5員の単環式脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニルであり、

環Cで表される置換されていてもよい5員の単環式ヘテロアリール

基のヘテロアリール部分が、チアゾリルである、

請求項 2 2 又は 2 3 に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項 25]

(3 R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 8 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(3 R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 7 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(3 R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 8 - (トリフルオロメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(3 R) - 4 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 3 - メチル - 8 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オン ;

(6 R) - 2 - (1 - フルオロシクロプロピル) - 5 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 6 - メチル - 7, 8 - ジヒドロ - 6 H - チアゾロ [5, 4 - c] アゼピン - 4 - オン ;

(7 R) - 2 - [(1 S*, 5 R*) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル] - 6 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル] - 7 - メチル - 7, 8 - ジヒドロピリミド [5, 4 - f] オキサゼピン - 5 - オン ;

(6 R) - 7 - [2 - (2 - フルオロフェニル) スルホニル - 2 -

アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -2, 6-ジメチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-8-オン ;

(6R) -2-(1, 1-ジフルオロエチル) -7-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-8-オン ;

(6R) -2-シクロプロピル-7-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-8-オン ;

(6R) -2-(1-フルオロシクロプロピル) -7-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-5, 6-ジヒドロチアゾロ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-8-オン ;

(6R) -2-シクロプロピル-5-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

(6R) -2-(1-フルオロシクロプロピル) -5-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

(6R) -5-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -6-メチル-2-(トリフルオロメチル) -7, 8-ジヒドロ-6H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 4] ジアゼピン-4-オン ;

(3R) -4-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-

アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3, 8-ジメチル-2, 3-ジヒドロピリド [3, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ;

(3R) -8-シクロプロピル-4-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-2, 3-ジヒドロピリド [3, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ;

(3R) -8-シクロプロピル-4-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-2, 3-ジヒドロピリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ;

(7R) -6-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -2, 7-ジメチル-7, 8-ジヒドロピリミド [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ;

(7R) -2-シクロプロピル-6-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -7-メチル-7, 8-ジヒドロピリミド [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ;

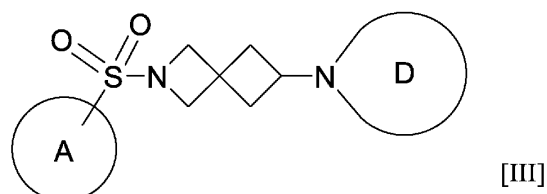
(3R) -4-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-8-(トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-5-オン ; 及び

(3R) -4-[2-(2-フルオロフェニル) スルホニル-2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル] -3-メチル-8-(トリフルオロメチル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-f] [1, 4] ジアゼピン-5-オン

からなる群より選ばれる化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項26] 前記式 [I] の化合物が、下式 [III] :

[化200]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

環Dは、置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表す]

で示される化合物である、請求項1に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項27] 前記式 [III] で示される基において、

環Aで表される、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の各々の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換されていてもよいスルホニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリー

ルであり、

環Aで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アルキルチオ基；アミノ基；アルコキシカルボニル基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；ハロゲン原子；水酸基；及びシアノ基からなる群より独立して選ばれる1～8の基であり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環である、

請求項26に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項28]

前記式 [I I I] で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、及びニトロ基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アルキルチオ基；アミノ基；アルコキシカルボニル基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；ハロゲン原子；水酸基；及びシアノ基からなる群より独立して選ばれる1～8の基であり

環Dで表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよいアルキル基の置換基が、オキソ基、ハロアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいシクロアルキル基；アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基；オキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；ハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる1～5の基であり、

環Dで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～7員の単環式の脂肪族複素環である、

請求項26に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項29]

前記式〔I I I〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基及びニトロ基からなる群

より独立して選ばれる 1～2 の基であり、

環 A で表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

環 D で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、オキソ基；置換されていてもよいアルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；脂肪族複素環基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アルキルチオ基；アミノ基；アルコキシカルボニル基；アルカノイル基；アルキルスルホニル基；ハロゲン原子；水酸基；及びシアノ基からなる群より独立して選ばれる 1～8 の基であり、

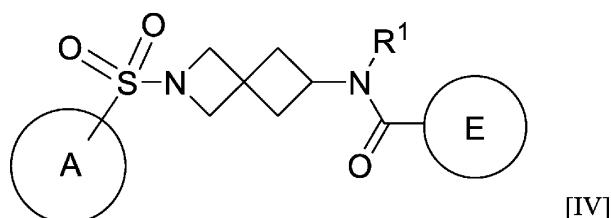
環 D で表される基の置換基の各々において、選ばれる基中の置換されていてもよいアルキル基の置換基が、オキソ基、ハロアルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいシクロアルキル基；アルキル基又はハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基；アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基；オキソ基で置換されていてもよい脂肪族複素環基；ハロゲン原子；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる 1～5 の基であり、

環 D で表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、アゾリジニル、ジアゾリジニル、アジナニル、オキサジナニル、ジアジナニル、チアジナニル、アゼパニル、オキサゼパニル、ジアゼパニル、又はチアゼパニルである、

請求項 26 に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項30] 前記式 [I] の化合物が、下式 [IV] :

[化201]



[式中、

環Aは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよい脂肪族複素環基を表し、

R¹は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい脂肪族複素環基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルコキシ基又は置換されていてもよいアルキルチオ基を表し、

環Eは、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基又は置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基を表す]

で示される化合物である、請求項1に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項31] 前記式 [IV] で示される基において、

環Aで表される、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよい脂肪族複素環基の各々の置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、アルキル基、アルコキシアルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルキルチオ基、アルキル基で置換さ

れていてもよいスルホニル基、1～2のアルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～3の基であり、

環Aで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Aで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Aで表される置換されていてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

R¹が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基又は置換されていてもよいアルキニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基及び置換されていてもよいアルキニル基の置換基が、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいシクロアルキル基及び置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基が、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Eで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリー

ルであり、

環Eで表される置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の脂肪族複素環部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から3の異項原子を含む、5～10員の単環又は二環式の脂肪族複素環であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基及び置換されていてもよく、環の一部に二重結合を含んでいてもよい脂肪族複素環基の置換基が、アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子；ハロアルキル基；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アリールオキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる1から3の基である、
請求項30に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項32]

前記式〔I V〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基およびアリール基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～6員の単環式ヘテロアリールであり、

R¹が、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいシクロアルケニル基又は置換されていてもよいアルキニル

基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアルケニル基及び置換されていてもよいアルキニル基の置換基が、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基であり、

R¹で表される基における置換されていてもよいシクロアルキル基及び置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基が、アルキル基、アルケニル基又はアルキニル基であり、

環Eが、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、6～10員の単環または二環式アリールであり、

環Eで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、酸素、窒素及び硫黄からなる群より独立して選ばれる1から4の異項原子を含む5～10員の単環又は二環式ヘテロアリールであり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基及び置換されていてもよいヘテロアリール基の置換基が、アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子；ハロアルキル基；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アリールオキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる1から3の基である、

請求項30に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項33]

前記式〔I V〕で示される基において、

環Aが、置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基であり、

環Aで表される置換されていてもよいフェニル基又は置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基の置換基の各々が、ハロゲン原子、

アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ニトロ基及びアリール基からなる群より独立して選ばれる1～2の基であり、

環Aで表される置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジニル又はトリアジニルであり、

R¹が、アルキル基であり、

環Eが、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基であり、

環Eで表される置換されていてもよいアリール基のアリール部分が、フェニル又はナフチルであり、

環Eで表される置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール部分が、ピリジル、アザインドリル、イミダゾピリジル又はベンゾイミダゾリルであり、

環E中、置換されていてもよいアリール基及び置換されていてもよいヘテロアリール基の置換基が、アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；ヘテロアリール基；ハロゲン原子；ハロアルキル基；水酸基；シアノ基；アルコキシ基；シクロアルコキシ基；アリールオキシ基；ハロアルコキシ基；アミノ基；アルキルアミノ基；ジアルキルアミノ基；シクロアルキルアミノ基及びアルキルチオ基からなる群より独立して選ばれる基である、

請求項30に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

[請求項34] 請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を有効成分として含有する、医薬組成物。

[請求項35] 中枢TRH濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療、或いはこれら疾患及び／又はそれに伴う症状の予後改善に使用される、請求項34に記載の医薬組成物。

- [請求項36] 脊髄小脳変性症、慢性疼痛、睡眠障害あるいはその他の精神・神経系疾患及び／又はそれに伴う症状の予防又は治療剤である、請求項35に記載の医薬組成物。
- [請求項37] 慢性疼痛が、神経障害性疼痛又は侵害受容性疼痛である、請求項36に記載の医薬組成物。
- [請求項38] 神経障害性疼痛が、糖尿病性神経障害に伴う疼痛、帯状疱疹後神経痛、化学療法による末梢神経障害に伴う疼痛、三叉神経痛、複合性局所疼痛症候群、脳卒中後疼痛、脊髄損傷疼痛、神経痛又は神経損傷に伴う疼痛である、請求項37に記載の医薬組成物。
- [請求項39] 侵害受容性疼痛が、関節リウマチに伴う疼痛、変形性関節症に伴う疼痛、術後疼痛又は筋筋膜痛である、請求項37に記載の医薬組成物。
- [請求項40] 睡眠障害が、過眠症、概日リズム障害、睡眠呼吸障害又はその他の睡眠障害である、請求項36に記載の医薬組成物。
- [請求項41] 過眠症が、ナルコレプシー、特発性過眠症又は反復性過眠症である、請求項40に記載の医薬組成物。
- [請求項42] 概日リズム障害が、交代勤務による睡眠障害、睡眠相後退症候群、睡眠相前進症候群、非24時間睡眠覚醒症候群又は不規則型睡眠覚醒パターンである、請求項40に記載の医薬組成物。
- [請求項43] 睡眠呼吸障害が、睡眠時無呼吸症候群である、請求項40に記載の医薬組成物。
- [請求項44] その他の睡眠障害が、時差症候群、非同期症候群、むずむず脚症候群、周期性四肢運動障害、神経疾患や精神疾患に合併した不眠に関連した過眠又はREM睡眠行動障害である、請求項40に記載の医薬組成物。
- [請求項45] その他の精神・神経系疾患及び／又はそれに伴う症状が、脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、慢性疲労症候群、血管性認知症、双極性感情障害、うつ病、脊髄損傷

、脳梗塞、頭部外傷、環延性意識障害、言語障害、易疲労感、神経損傷に起因する機能障害又は外科的手術に起因する機能障害である、請求項 36 に記載の医薬組成物。

[請求項46] 治療上有効な量の、請求項 1 ～ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理的に許容し得る塩を、患者に投与することからなる、中枢 T R H 濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状の治療方法。

[請求項47] 中枢 T R H 濃度の上昇により改善され得る各種疾患及び／又はそれに伴う症状が、脊髄小脳変性症、疼痛、睡眠障害又はその他の精神・神経変性疾患及び／又はそれに伴う症状である、請求項 46 に記載の治療方法。